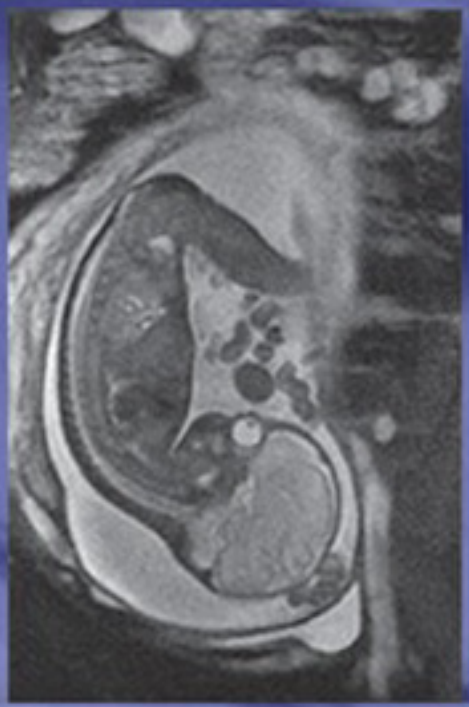
Student CONSULT
WWW.STUDENTCONSULT.COM.BR

TRADUÇÃO DA 10ª EDIÇÃO

EMBRIOLOGIA CLÍNICA

Keith L. Moore, T.V.N. Persaud, Mark G. Torchia



ELSEVIER

Embriologia Clínica

10ª EDIÇÃO

Keith L. Moore, BA, MSc, PhD, DSc, FIAC, FRSM, FAAA

Professor Emeritus, Division of Anatomy, Department of Surgery
Former Professor and Chair, Department of Anatomy and Associate Dean for Basic Medical Sciences Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada
Former Professor and Head of Anatomy, Faculty of Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

T.V.N. (Vid) Persaud, MD, PhD, DSc, FRCPath (Lond.), FAAA

Professor Emeritus and Former Head, Department of Human Anatomy and Cell Science
Professor of Pediatrics and Child Health
Associate Professor of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Faculty of Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada
Professor of Anatomy, St. George's University, Grenada, West Indies

Mark G. Torchia, MSc, PhD

Associate Professor and Director of Development, Department of Surgery
Associate Professor, Department of Human Anatomy and Cell Sciences
Director, Centre for the Advancement of Teaching and Learning, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

ELSEVIER

Sumário

Capa

Folha de rosto

Autores

Copyright

Revisão Científica e Tradução

Dedicatória

Colaboradores

Prefácio

Agradecimentos

Capítulo 1: Introdução ao Desenvolvimento Humano

- Períodos de desenvolvimento
- Significado da embriologia
- Compilações históricas
- Genética e desenvolvimento humano
- Biologia molecular do desenvolvimento humano
- Biocinética da embriologia humana
- Termos descritivos em embriologia
- Problemas de orientação clínica

Capítulo 2: Primeira Semana do Desenvolvimento Humano

- Gametogênese
- Meiose
- Espermatogênese
- Oogênese
- Comparação dos gametas

Útero, tubas uterinas e ovários
Ciclos reprodutivos femininos
Ciclo ovariano
Ciclo menstrual
Transporte de gametas
Maturação dos espermatozoides
Viabilidade dos gametas
Sequência da fecundação
Clivagem do zigoto
Formação do blastocisto
Resumo da primeira semana
Problemas de orientação clínica

Capítulo 3: Segunda Semana do Desenvolvimento Humano

Término da implantação do blastocisto
Formação da cavidade amniótica, do disco embrionário e da vesícula umbilical
Desenvolvimento do saco coriônico
Locais de implantação do blastocisto
Resumo da implantação
Resumo da segunda semana
Problemas de Orientação Clínica

Capítulo 4: Terceira Semana do Desenvolvimento Humano

Gastrulação: formação das camadas germinativas
Linha primitiva
Processo notocordal e notocorda
Alantoide
Neurulação: formação do tubo neural
Desenvolvimento dos somitos
Desenvolvimento do celoma intraembrionário
Desenvolvimento inicial do sistema cardiovascular
Desenvolvimento das vilosidades coriônicas
Resumo da terceira semana
Problemas de orientação clínica

Capítulo 5: Quarta à Oitava Semana do Desenvolvimento Humano

Fases do desenvolvimento embrionário
Dobramento do embrião
Derivados das Camadas Germinativas
Controle do desenvolvimento embrionário

Principais eventos da quarta à oitava semana

Estimativa da idade do embrião

Resumo da quarta à oitava semana

Problemas de orientação clínica

Capítulo 6: Período Fetal: Nona Semana ao Parto

Estimativa da Idade Fetal

Principais eventos do período fetal

Data provável do parto

Fatores que influenciam o crescimento fetal

Procedimentos para avaliação do estado fetal

Resumo do período fetal

Problemas de orientação clínica

Capítulo 7: Placenta e Membranas Fetais

Placenta

Parto

Vesícula umbilical

Alantoide

Gestações múltiplas

Resumo da placenta e das membranas fetais

Período neonatal

Problemas de orientação clínica

Capítulo 8: Cavidades do Corpo, Mesentérios e Diafragma

Cavidade do corpo embrionário

Desenvolvimento do diafragma

Sumário do desenvolvimento das cavidades do corpo, dos mesentérios e do diafragma

Problemas de Orientação Clínica

Capítulo 9: Aparelho Faríngeo, Face e Pescoço

Arcos faríngeos

Bolsas faríngeas

Sulcos faríngeos

Membranas faríngeas

Desenvolvimento da glândula tireoide

Desenvolvimento da língua

Desenvolvimento das glândulas salivares

Desenvolvimento da face

Desenvolvimento das cavidades nasais

Desenvolvimento do palato
Resumo do aparelho faríngeo, face e pescoço
Problemas de orientação clínica

Capítulo 10: Sistema Respiratório

Primórdio respiratório
Desenvolvimento da laringe
Desenvolvimento da traqueia
Desenvolvimento dos brônquios e dos pulmões
Resumo do sistema respiratório
Problemas de orientação clínica

Capítulo 11: Sistema Digestório

Intestino anterior
Intestino médio
Intestino posterior
Resumo do sistema digestório

Capítulo 12: Sistema Urogenital

Desenvolvimento do sistema urinário
Desenvolvimento das glândulas suprarrenais
Desenvolvimento do sistema genital
Desenvolvimento da genitália externa
Desenvolvimento dos canais inguinais
Deslocamento dos testículos e dos ovários
Sumário do sistema urogenital

Capítulo 13: Sistema Cardiovascular

Desenvolvimento inicial do coração e dos vasos sanguíneos
Desenvolvimento final do coração
Defeitos congênitos do coração e dos grandes vasos
Derivados das artérias do arco faríngeo
Circulação fetal e neonatal
Desenvolvimento do sistema linfático
Resumo do sistema cardiovascular
Problemas de orientação clínica

Capítulo 14: Sistema Esquelético

Desenvolvimento dos ossos e cartilagens
Desenvolvimento das articulações

Desenvolvimento do esqueleto axial

Desenvolvimento de esqueleto apendicular

Resumo dos sistema esquelético

Problemas de orientação clínica

Capítulo 15: Sistema Muscular

Desenvolvimento do músculo esquelético

Desenvolvimento do músculo liso

Desenvolvimento do músculo cardíaco

Resumo do sistema muscular

Problemas de orientação clínica

Capítulo 16: Desenvolvimento dos Membros

Estágios iniciais do desenvolvimento dos membros

Estágios finais do desenvolvimento dos membros

Defeitos congênitos dos membros

Resumo do desenvolvimento dos membros

Problemas de orientação clínica

Capítulo 17: Sistema Nervoso

Desenvolvimento do sistema nervoso

Desenvolvimento da medula espinhal

Desenvolvimento do encéfalo

Defeitos congênitos do encéfalo

Desenvolvimento do sistema nervoso periférico

Desenvolvimento do sistema nervoso autônomo

Resumo do sistema nervoso

Problemas de orientação clínica

Capítulo 18: Desenvolvimento dos Olhos e das Orelhas

Desenvolvimentos dos olhos e das estruturas relacionadas

Desenvolvimento das orelhas

Resumo do desenvolvimento dos olhos

Resumo do desenvolvimento das orelhas

Problemas de orientação clínica

Capítulo 19: Sistema Tegumentar

Desenvolvimento da pele e seus anexos

Resumo do sistema tegumentar

Problemas de orientação clínica

Capítulo 20: Defeitos Congênitos Humanos

- Classificação dos defeitos congênitos
- Teratologia: estudo do desenvolvimento anormal
- Defeitos congênitos causados por fatores genéticos
- Defeitos congênitos causados por fatores ambientais
- Defeitos congênitos causados por herança multifatorial
- Resumo dos defeitos congênitos
- Problemas de orientação clínica

Capítulo 21: Vias de Sinalização Comumente Usadas durante o Desenvolvimento

- Comunicação intercelular
- Morfógenos
- Proteínas quinases
- Via NOTCH-delta
- Fatores de transcrição
- Epigenética
- Células-tronco: diferenciação versus pluripotência
- Resumo das vias de sinalização comumente usadas durante o desenvolvimento

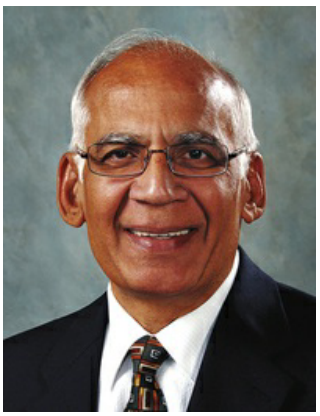
Apêndice: Discussão dos Problemas de Orientação Clínica

Índice

Autores

Keith L. Moore

Vencedor do prêmio inaugural Henry Gray/Elsevier Distinguished Educator Award em 2007 – o maior prêmio da American Association of Anatomists pela excelência no ensino de anatomia humana nos níveis de graduação e pós-graduação médica/odontológica; o Prêmio de **Membro Honorável da American Association of Clinical Anatomists (1994)** por importantes contribuições para o campo da anatomia de relevância clínica; e o **J.C.B. Grant Award da Canadian Association of Anatomists (1984)** "em reconhecimento ao louvável trabalho e às realizações acadêmicas de destaque no campo das ciências anatômicas". Em 2008, passou a ser **associado da American Association of Anatomists**. O grau de associado prestigia ilustres membros da AAA que demonstraram a sua importância para a ciência e a sua contribuição global para as ciências médicas. Em 2012 o Dr. Moore recebeu o grau de **Honorary Doctor of Science,** da Ohio State University; A **Queen Elizabeth II Diamond Jubilee Medal,** honrando as contribuições e realizações significativas pelos canadenses; e o **Benton Adkins Jr. Distinguished Service Award,** pelo excelente histórico de serviço para a American Association of Clinical Anatomists.



T.V.N. (VID) Persaud

Vencedor do Henry Gray/Elsevier Distinguished Educator Award em 2010 – o maior prêmio da American Association of Anatomists pela excelência no ensino de anatomia humana nos níveis de graduação e pós-graduação médica/odontológica; o prêmio de Membro Honorável **da American Association of Clinical Anatomists (2008)** por suas significativas contribuições para o campo da anatomia relevância clínica; e o **J.C.B.**

Grant Award da Canadian Association of Anatomists (1991) "em reconhecimento ao louvável trabalho e às realizações acadêmicas de destaque no campo das ciências anatômicas". Em 2010, o professor Persaud tornou-se associado **da American Association of Anatomists**. O grau de associado prestigia ilustres membros da AAA que demonstraram a sua importância para a ciência e a sua contribuição global para as ciências médicas. Em 2003, recebeu a **Queen Elizabeth II Diamond Jubilee Medal,** entregue pelo governo do Canadá pela "significativa contribuição à nação, comunidade e colegas canadenses."

Mark G. Torchia

Vencedor do **Norman and Marion Bright Memorial Medal and Award** e **Silver Medal** of the Chemical Institute of Canada em 1990 por suas contribuições excepcionais. Em 1993, ele foi premiado com o **TIMEC Medical Device Champion Award**. Em 2008 e 2014, o Dr. Torchia foi indicado ao **Manning Innovation Awards**, pelo talento inovador. O prêmio mais estimado pelo Dr. Torchia foi o **Award for Teaching Excellence** em 2011 pela Faculty of Medicine, University of Manitoba, sendo convidado para discursar na turma de formandos de 2014.

Copyright

© 2016 Elsevier Editora Ltda.
Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 19/02/1998.
Nenhuma parte deste livro, sem autorização prévia por escrito da editora, poderá ser reproduzida ou transmitida sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográfi cos, gravação ou quaisquer outros.
ISBN: 978-85-352-8383-9
ISBN versão eletrônica: 978-85-352-8503-1
THE DEVELOPING HUMAN 10th Edition

Copyright © 2016 by Elsevier, Inc. All rights reserved.
Previous editions copyrighted 2013, 2008, 2003, 1998, 1993, 1988, 1982, 1977, and 1973.
This translation of The Developing Human, 10th Edition, by Keith L. Moore, T.V.N. Persaud, Mark G. Torchia was undertaken by Elsevier Editora Ltda and is published by arrangement with Elsevier Inc.
Esta tradução de The Developing Human, 10th Edition, de Keith L. Moore, T.V.N. Persaud, Mark G foi produzida por Elsevier Editora Ltda e publicada em conjunto com Elsevier Inc.
ISBN: 978-0-323-31338-4
The cover images show a magnetic resonance image of a 27-week-old fetus in the uterus (Courtesy Dr. Deborah Levine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts). The photograph of the baby (Kennedy Jackson) was taken 7 days after her birthday. She is wrapped in a knitted cocoon that symbolizes the uterus.
As imagens da capa apresentam uma ressonância magnética de um feto de 27 semanas no útero (Cortesia da Dra. Deborah Levine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts). A fotografia do bebê (Kennedy Jackson) foi tirada 7 dias após seu nascimento. Ela está envolta em um casulo de malha que simboliza o útero.

Capa
Mello & Mayer

Editoração Eletrônica
Thomson Digital

Elsevier Editora Ltda.

Conhecimento sem Fronteiras
Rua Sete de Setembro, n° 111 – 16° andar
20050-006 – Centro – Rio de Janeiro – RJ
Rua Quintana, n° 753 – 8° andar
04569-011 – Brooklin – São Paulo – SP
Serviço de Atendimento ao Cliente
0800 026 53 40
atendimento1@elsevier.com
Consulte nosso catálogo completo, os últimos lançamentos e os serviços exclusivos no site www.elsevier.com.br

Nota

Como as novas pesquisas e a experiência ampliam o nosso conhecimento, pode haver necessidade de alteração dos métodos de pesquisa, das práticas profissionais ou do tratamento médico. Tanto médicos quanto pesquisadores devem sempre basear-se em sua própria experiência e conhecimento para avaliar e empregar quaisquer informações, métodos, substâncias ou experimentos descritos neste texto. Ao utilizar

qualquer informação ou método, devem ser criteriosos com relação a sua própria segurança ou a segurança de outras pessoas, incluindo aquelas sobre as quais tenham responsabilidade profissional.

Com relação a qualquer fármaco ou produto farmacêutico especificado, aconselha-se o leitor a cercar-se da mais atual informação fornecida (i) a respeito dos procedimentos descritos, ou (ii) pelo fabricante de cada produto a ser administrado, de modo a certificar-se sobre a dose recomendada ou a fórmula, o método e a duração da administração, e as contraindicações. É responsabilidade do médico, com base em sua experiência pessoal e no conhecimento de seus pacientes, determinar as posologias e o melhor tratamento para cada paciente individualmente, e adotar todas as precauções de segurança apropriadas.

Para todos os efeitos legais, nem a Editora, nem autores, nem editores, nem tradutores, nem revisores ou colaboradores, assumem qualquer responsabilidade por qualquer efeito danoso e/ou malefício a pessoas ou propriedades envolvendo responsabilidade, negligência etc. de produtos, ou advindos de qualquer uso ou emprego de quaisquer métodos, produtos, instruções ou ideias contidos no material aqui publicado.

O Editor

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ
M813e
10. ed.
Moore, Keith L.
Embriologia clínica / Keith L. Moore, T.V.N (Vid) Persaud, Mark G. Torchia ; tradução Adriana de Siqueira...[et al.]. - 10. ed. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2016.
il. ; 28 cm
Tradução de: Clinical oriented embryology
Apêndice
Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-85-352-8383-9
1. Embriologia humana. 2. Feto - Desenvolvimento. I. Persaud, T.V.N (Vid). II. Torchia, Mark G. III. Siqueira, Adriana de. IV. Título.
16-29641 CDD: 612.64
CDU: 612.64

Revisão Científica e Tradução

Revisão Científica

Simone Marcuzzo
Professora Adjunta do Departamento de Ciências Morfológicas e do Programa de Pós-graduação em Neurociências da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)
Doutorado em Neurociências pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Tradução

Adriana de Siqueira (Capítulo 17)
Doutorado e Mestrado em Ciências pelo Programa de Patologia Experimental e Comparada da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (USP)
Graduação em Medicina Veterinária pela Universidade Federal do Paraná (UFPR)
Graduação em Economia pela Universidade de São Paulo (USP)
Alexandre Aldighieri Soares (Capítulos 1, 6)
Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Residência em Clínica Médica pelo Hospital Naval Marcílio Dias, Rio de Janeiro
Residência em Endocrinologia pelo Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia do Rio de Janeiro (IEDE)
Clarice Machado Dos Santos (Capítulos 5, 10)
Professora do Departamento de Morfologia da Universidade Federal Fluminense (UFF)
Doutorado em Ciências pela Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ)
Graduação em Medicina Veterinária pela Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ)
Danuza Pinheiro Bastos Garcia de Mattos (Apêndice)
Professora Adjunta do Departamento de Microbiologia e Parasitologia da Universidade Federal Fluminense (UFF)
Doutorado em Medicina Veterinária pela Universidade Federal Fluminense (UFF) Mestrado em Biologia Parasitária pelo Instituto Oswaldo Cruz (Fiocruz) Graduação em Medicina Veterinária pela Universidade Federal Fluminense (UFF)
Eliseanne Nopper (Capítulos 20, 21)
Especialista em Psiquiatria Clínica pela Faculdade de Medicina de Santo Amaro (FMSA) e Complexo Hospitalar do Mandaqui
Graduação em Medicina pela FMSA – Organização Santamarense de Educação e Cultura (OSEC)/Universidade de Santo Amaro (UNISA)
Keila Carolina de O. Dutka Garcia (Capítulos 13, 15, 16)
Mestrado em Medicina Veterinária Preventiva
Graduação em Medicina Veterinária
Karina P. Carvalho (Capítulo 14)
Doutorado em Biologia Humana e Experimental pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)
Mestrado em Morfologia pela Pós-Graduação em Biologia Humana e Experimental da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)
Graduação em Biologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)
Mariangela Pinheiro de Magalhães Oliveira (Capítulo 11)
Pós-graduação em Obesidade e Emagrecimento pela Universidade Gama Filho (UGF)
Pós-graduação em Administração de Recursos Humanos pela Fundação Armando Álvares Penteado (FAAP)
Especialização em Alimentação Coletiva pela Associação Brasileira de Nutrição (ASBRAN)
Marie-Odile Chelini (Capítulos 18, 19)
Tradutora

Mirela Lienly Ong (Capítulo 8)
Graduação em Medicina Veterinária pela Universidade Anhembi Morumbi
Graduação em Nutrição pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (USP)
Miriam Yoshie Tamaoki (Capítulo 9, Índice)
Graduação em Odontologia pela Faculdade de Odontologia da Universidade São Paulo (USP)
Nelson Gomes (Capítulo 12)
Médico do Trabalho
Tradutor
Rodrigo Alves Azevedo (Capítulos 2, 3, 4)
Doutorado em Biologia Humana e Experimental pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)
Simone Florim da Silva (Capítulo 7)
Professora Associada do Departamento de Morfologia da Universidade Federal Fluminense (UFF)
Doutorado em Ciências Morfológicas pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Dedicatória

Em memória da minha querida Marion

Minha melhor amiga, esposa, colega, mãe de nossos cinco filhos e avó de nossos nove netos, por seu amor, apoio incondicional e compreensão. Lembranças maravilhosas a mantêm sempre próxima de nossos corações.

–KLM e família

Para Pam e Ron

Gostaria de agradecer à minha filha mais velha, Pam, que assumiu as tarefas de escritório anteriormente realizadas por sua mãe, Marion. Ela também tem sido prestativa de tantas outras formas (por exemplo, revisão do texto). Agradeço também ao meu genro, Ron Crowe, cujas habilidades técnicas me ajudaram a utilizar a nova tecnologia quando eu estava aprimorando este livro.

–KLM

Para Gisela

Minha adorável esposa e melhor amiga, por seu apoio e paciência inesgotáveis; a nossos três filhos – Indrani, Sunita e Rainer (Ren) – e netos (Brian, Amy e Lucas).

–TVNP

Para Barbara, Muriel e Erik

Nada poderia significar mais para mim do que cada um de vocês. Obrigado por seu apoio e seu amor.

–MGT

Para Nossos Alunos e Seus Professores

Para os nossos alunos: Nós esperamos que vocês aproveitem a leitura deste livro, aumentem seu conhecimento sobre a embriologia humana, passem em todos os exames e se sintam estimulados e bem preparados para as suas carreiras no ensino, pesquisa e cuidado ao paciente. Vocês irão se lembrar de algumas das coisas que vocês ouvem, muito do que vocês leem, mais do que vocês veem e quase tudo do que vocês experimentarem e compreenderem plenamente.

Para os professores: Que este livro seja um recurso útil para vocês e seus alunos. Agradecemos as inúmeras observações construtivas que recebemos ao longo dos anos tanto de alunos, quanto professores. As suas observações foram inestimáveis para melhorar este livro.

Colaboradores

COLABORADORES

David D. Eisenstat, MD, MA, FRCPC, Professor, Departments of Pediatrics, Medical Genetics and Oncology, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Alberta; Director, Division of Pediatric Immunology, Hematology, Oncology, Palliative Care, and Environmental Health, Department of Pediatrics, Stollery Children's Hospital and the University of Alberta; Inaugural Chair, Muriel and Ada Hole Kids with Cancer Society Chair in Pediatric Oncology, Edmonton, Alberta, Canada

Jeffrey T. Wigle, PhD, Principal Investigator, Institute of Cardiovascular Sciences, St. Boniface Hospital Research Centre; Associate Professor, Department of Biochemistry and Medical Genetics, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

REVISORES CLÍNICOS

Albert E. Chudley, MD, FRCPC, FCCMG, Professor, Department of Pediatrics and Child Health; Professor, Department of Biochemistry and Medical Genetics, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

Michael Narvey, MD, FRCPC, FAAP, Section Head, Neonatal Medicine, Health Sciences Centre and St. Boniface Hospital; Associate Professor of Pediatrics and Child Health, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

Figuras e imagens (fontes)

Somos gratos aos seguintes colegas pelas imagens clínicas que nos forneceram para este livro e também por nos conceder permissão para usar figuras de suas obras publicadas:

Steve Ahing, DDS, Faculty of Dentistry, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

Figura 19-20F

Franco Antoniazzi, MD, Department of Pediatrics, University of Verona,Verona, Italy

Figura 20-4

Dean Barringer and e Marnie Danzinger

Figura 6-7

Volker Becker, MD†, Pathologisches Institut der Universität, Erlangen, Germany

Figuras 7-18 e *7-21*

J.V. Been, MD, Department of Pediatrics, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands

Figura 10-7C

Beryl Benacerraf, MD, Diagnostic Ultrasound Associates, P.C., Boston, Massachusetts, USA

Figuras 13-29A, *13-35A*, e *13-37A*

Kunwar Bhatnagar, MD, Department of Anatomical Sciences and Neurobiology, School of Medicine University of Louisville, Louisville, Kentucky, USA

Figuras 9-33, *9-34*, e *19-10*

David Bolender, MD, Department of Cell Biology, Neurobiology, and Anatomy, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin, USA

Figura 14-14BC

Dr. Mario João Branco Ferreira, Serviço de Dermatologia, Hospital de Desterro, Lisboa, Portugal

Figura 19-5A

Albert E. Chudley, MD, FRCPC, FCCMG, Department of Pediatrics and Child Health, Section of Genetics and Metabolism, Children's Hospital, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

Figuras 4-6, *9-38*, *11-19AB*, *11-28A*, *12-24*, *12-42*, *12-43*, *14-11*, *15-6*, *16-13DE*, *16-14*, *16-15*, *17-14*, *17-33*, *17-36*, *18-20*, *18-21*, *18-23*, *19-9*, *20-3*, *20-5*, *20-6CD*, *20-7*, *20-8*, *20-13*, *20-14*, *20-17*, e *20-19A*
Blaine M. Cleghorn, DMD, MSc, Faculty of Dentistry, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada

Figuras 19-19 e *19-20A-E*
Dr. M.N. Golarz De Bourne, St. George's University Medical School, True Blue, Grenada

Figura 11-21
Heather Dean, MD, FRCPC, Department of Pediatrics and Child Health, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

Figuras 12-28 e *20-18*
Marc Del Bigio, MD, PhD, FRCPC, Department of Pathology (Neuropathology), University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

Figuras 17-13, *17-29 (inserida)*, *17-30BC*, *17-32B*, *17-37B*, *17-38*, *17-40* e *17-42A*
David D. Eisenstat, MD, MA, FRCPC, Manitoba Institute of Cell Biology, Department of Human Anatomy and Cell Science, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

Figura 17-2
Vassilios Fanos, MD, Department of Pediatrics, University of Verona,Verona, Italy

Figura 20-4
João Carlos Fernandes Rodrigues, MD, Serviço de Dermatologia, Hospital de Desterro, Lisboa, Portugal

Figura 19-5B
Frank Gaillard, MB, BS, MMed, Department of Radiology, Royal Melbourne Hospital, Australia

Figuras 4-15 e *9-19B*
Gary Geddes, MD, Lake Oswego, Oregon, USA

Figura 14-14A
Barry H. Grayson, MD and Bruno L. Venditteli, MD, New York University Medical Center, Institute of Reconstructive Plastic Surgery, New York, New York, USA

Figura 9-40
Christopher R. Harman, MD, FRCSC, FACOG, Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Women's Hospital and University of Maryland, Baltimore, Maryland, USA

Figuras 7-17 e *12-23*
Jean Hay, MSc†, Department of Anatomy, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

Figura 17-25
Blair Henderson, MD, Department of Radiology, Health Sciences Centre, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

Figura 13-6
Lyndon M. Hill, MD, Magee-Women's Hospital, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

Figuras 11-7 e *12-14*
Klaus V. Hinrichsen, MD†, Medizinische Fakultät, Institut für Anatomie, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Germany

Figuras 5-12A, *9-2 e 9-26*

Dr. Jon e Sra. Margaret Jackson

Figura 6-9B
Evelyn Jain, MD, FCFP, Breastfeeding Clinic, Calgary, Alberta, Canada

Figura 9-24
John A. Jane, Sr., MD, David D. Weaver Professor of Neurosurgery, Department of Neurological Surgery, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia, USA

Figura 14-12

Robert Jordan, MD, St. George's University Medical School, True Blue, Grenada

Figuras 6-6B e *7-25*

Linda J. Juretschke, MD, Ronald McDonald Children's Hospital, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois, USA

Figura 7-31

Dagmar K. Kalousek, MD, Department of Pathology, University of British Columbia, Children's Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada

Figuras 8-11AB, *11-14A*, *12-12C*, *12-16* e *20-6AB*

E.C. Klatt, MD, Department of Biomedical Sciences, Mercer University School of Medicine, Savannah, Georgia, USA

Figura 7-16

Wesley Lee, MD, Division of Fetal Imaging, William Beaumont Hospital, Royal Oak, Michigan, USA

Figuras 13-20 e *13-30A*

Deborah Levine, MD, FACR, Departments of Radiology and Obstetric & Gynecologic Ultrasound, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts, USA

Figuras 6-8, *6-15*, *8-10*, *9-43CD*, *17-35B*, *e imagem da capa (imagem de ressonância magnética de um feto de 27 semanas)*

E.A. (Ted) Lyons, OC, MD, FRCPC, FACR, Departments of Radiology, Obstetrics & Gynecology, and Human Anatomy & Cell Science, Division of Ultrasound, Health Sciences Centre, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

Figuras 3-7, *3-9*, *4-1*, *4-13*, *5-19*, *6-1*, *6-10*, *6-12*, *7-23*, *7-26*, *7-29*, *11-19CD*, *12-45 e 13-3*

Margaret Morris, MD, FRCSC, MEd, Professor of Obstetrics, Gynaecology, and Reproductive Sciences, Women's Hospital and University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

Figura 12-46

Stuart C. Morrison, MD, Section of Pediatric Radiology, The Children's Hospital, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA

Figuras 7-13, *11-20*, *17-29E e 17-41*

John B. Mulliken, MD, Children's Hospital Boston, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

Figura 9-42

W. Jerry Oakes, MD, Children's Hospital Birmingham, Birmingham, Alabama, USA

Figura 17-42B

Dwight Parkinson, MD†, Departments of Surgery and Human Anatomy & Cell Science, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

Figura 17-14

Maulik S. Patel, MD, Consultant Pathologist, Surat, India

Figura 4-15

Dra. Susan Phillips, Department of Pathology, Health Sciences Centre, Winnipeg, Manitoba, Canada

Figura 18-6

Srinivasa Ramachandra, MD

Figura 9-13A

Dr. M. Ray†, Department of Human Genetics, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

Figura 20-12B

Martin H. Reed, MD, FRCPC, Department of Radiology, University of Manitoba and Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canada

Figura 11-27

Gregory J. Reid, MD, FRCSC, Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, University of Manitoba, Women's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canada

Figuras 9-43AB, *11-18*, *12-39*, *13-12 e 14-9*

Michael and Michele Rice

Figura 6-9A

Dr. S.G. Robben, Department of Radiology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands

Figura 10-7C

Prem S. Sahni, MD, Formerly of the Department of Radiology, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canada

Figuras 8-11C, *10-7B*, *10-13*, *11-4C*, *11-28B*, *12-16*, *12-17*, *12-19*, *14-10*, *14-15 e 16-13C*

Dr. M.J. Schuurman, Department of Pediatrics, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands

Figura 10-7C

P. Schwartz and H.M. Michelmann, University of Goettingen, Goettingen, Germany

Figura 2-13

Joseph R. Siebert, MD, Children's Hospital and Regional Center, Seattle, Washington, USA

Figuras 7-32, *13-36*, *16-13B e 17-16*

Bradley R. Smith, MD, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA

Figuras 5-16C, *5-17C*, *5-20C*, *8-6B*, *9-3A* (inserida), *14-13 e 18-18B*

Gerald S. Smyser, MD, Formerly of the Altru Health System, Grand Forks, North Dakota, USA

Figuras 9-20, *13-45*, *17-24*, *17-32A*, *17-34*, *17-37A e 18-24*

Pierre Soucy, MD, FRCSC, Division of Pediatric Surgery, Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Ontario, Canada

Figuras 9-10, *9-11 e 18-22*

Dr. Y. Suzuki, Achi, Japan

Figura 16-13A

R. Shane Tubbs, PhD, Children's Hospital Birmingham, Birmingham, Alabama, USA

Figura 17-42B

Edward O. Uthman, MD, Consultant Pathologist, Houston/Richmond, Texas, USA

Figura 3-11

Jeffrey T. Wigle, PhD, Department of Biochemistry and Medical Genetics, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

Figura 17-2

Nathan E. Wiseman, MD, FRCSC, Pediatric Surgeon, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canada

Figura 11-17A

M.T. Zenzes, In Vitro Fertilization Program, Toronto Hospital, Toronto, Ontario, Canada

Figura 2-17A

[†]Falecido.

Prefácio

Entramos em uma era de conquistas nas áreas da biologia molecular, da genética e da embriologia clínica, talvez como nenhuma outra anterior. O sequenciamento do genoma humano foi realizado e várias espécies de mamíferos, bem como o embrião humano, foram clonadas. Os cientistas têm criado e isolado células-tronco embrionárias humanas, e a sua utilização no tratamento de certas doenças incuráveis continua a gerar um amplo debate. Esses significativos avanços científicos já forneceram indicações promissoras para a pesquisa na embriologia humana, que terão impacto sobre a prática médica no futuro.

A 10ª edição do *Embriologia Clínica* foi totalmente revista para refletir a compreensão atual de alguns dos eventos moleculares que norteiam o desenvolvimento do embrião. Este livro também contém mais *material de orientação clínica* do que as edições anteriores; estas sessões são definidas como quadros azuis para diferenciá-las do restante do texto. Além de focar nos aspectos clinicamente relevantes da embriologia, também revisamos os Problemas de Orientação Clínica com respostas breves que enfatizam a importância da embriologia na prática médica moderna.

Esta edição inclui muitas fotografias novas coloridas de embriões (normais e anormais). Muitas dessas ilustrações foram aperfeiçoadas utilizando reconstruções tridimensionais e um emprego mais eficiente das cores. Há também muitas imagens novas de diagnóstico (imagem de ressonância magnética e ultrassonografia) de embriões e fetos para ilustrar seus aspectos tridimensionais.

A cobertura da **teratologia** (estudos relacionados aos defeitos congênitos) foi ampliada, pois o estudo do desenvolvimento anormal dos embriões e fetos é útil na compreensão da avaliação de risco, das causas dos defeitos congênitos e de como as malformações podem ser prevenidas. Os recentes avanços nos aspectos moleculares da biologia do desenvolvimento estão destacados (em *itálico*) ao longo do livro, especialmente naquelas áreas que parecem ser promissoras para a medicina clínica ou que têm potencial de impacto significativo no rumo de pesquisas futuras.

Prosseguimos com nossos esforços para fornecer uma descrição de fácil leitura do desenvolvimento humano antes do nascimento e durante o período neonatal (1 a 28 dias). Cada capítulo foi completamente revisto e revisado para refletir as novas descobertas na pesquisa e seu significado clínico.

Os capítulos estão organizados de modo a apresentar uma abordagem sistemática e lógica para o desenvolvimento do embrião. O primeiro capítulo introduz os leitores ao âmbito e a importância da embriologia, ao contexto histórico da disciplina e aos termos utilizados para descrever os estágios do desenvolvimento. Os quatro capítulos seguintes referem-se ao desenvolvimento embrionário, começando com a formação dos gametas e terminando com a formação dos órgãos e sistemas básicos. O desenvolvimento de órgãos e sistemas específicos está descrito de forma sistemática, seguido por capítulos que tratam dos principais aspectos do período fetal, da placenta e das membranas fetais, das causas de defeitos congênitos humanos e das vias de sinalização comuns utilizadas durante o desenvolvimento. No final de cada capítulo há resumos das características principais, que fornecem um meio conveniente de revisão contínua. Há também as referências que contêm tanto as obras clássicas quanto as publicações de pesquisas recentes.

Keith L. Moore

T.V.N. (Vid) Persaud

Mark G. Torchia

Agradecimentos

Embriologia Clínica é amplamente utilizado por estudantes de medicina, odontologia e muitos outros estudantes das ciências da saúde. As sugestões, críticas construtivas e comentários que recebemos de professores e estudantes de todo o mundo têm nos ajudado a aperfeiçoar esta 10ª edição.

Durante o aprendizado da embriologia, as ilustrações são uma ferramenta essencial para facilitar tanto a compreensão do tema quanto a fixação da matéria. Muitas figuras foram melhoradas e imagens clínicas mais recentes substituem algumas mais antigas.

Agradecemos aos seguintes colegas (listados em ordem alfabética) por sua revisão crítica dos capítulos, fazendo sugestões para o aperfeiçoamento deste livro, ou pelo fornecimento de algumas figuras novas: Dr. Steve Ahing, Faculty of Dentistry, University of Manitoba, Winnipeg; Dr. Albert Chudley, Departments of Pediatrics & Child Health and Biochemistry & Medical Genetics, University of Manitoba, Winnipeg; Dr. Blaine M. Cleghorn, Faculty of Dentistry, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia; Dr. Frank Gaillard, Radiopaedia.org, Toronto, Ontario; Dr. Ray Gasser, Faculty of Medicine, Louisiana State University Medical Center, New Orleans; Dr. Boris Kablar, Department of Anatomy and Neurobiology, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia; Dra. Sylvia Kogan, Department of Ophthalmology, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba; Dr. Peeyush Lala, Faculty of Medicine, Western University, Ontario, London, Ontario; Dra. Deborah Levine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts; Dr. Marios Loukas, St. George's University, Grenada; Dr. Stuart Morrison, Department of Radiology, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio; Professor Bernard J. Moxham, Cardiff School of Biosciences, Cardiff University, Cardiff, Wales; Dr. Michael Narvey, Department of Pediatrics and Child Health, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba; Dr. Drew Noden, Department of Biomedical Sciences, Cornell University, College of Veterinary Medicine, Ithaca, New York; Dr. Shannon Perry, School of Nursing, San Francisco State University, California; Dr. Gregory Reid, Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, University of Manitoba, Winnipeg; Dr. L. Ross, Department of Neurobiology and Anatomy, University of Texas Medical School, Houston, Texas; Dr. J. Elliott Scott, Departments of Oral Biologyand Human Anatomy & Cell Science, University ofManitoba, Winnipeg; Dr. Brad Smith, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan; Dr. Gerald S. Smyser, formerly of the Altru Health System, Grand Forks, North Dakota; Dr. Richard Shane Tubbs, Children's Hospital, Birmingham, Alabama; Dr. Ed Uthman, Clinical Pathologist, Houston/Richmond, Texas; and Dr. Michael Wiley, Division of Anatomy, Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario. As novas ilustrações foram preparadas por Hans Neuhart, President of the Electronic Illustrators Group in Fountain Hills, Arizona.

Na Elsevier, somos gratos à Sra. Meghan K. Ziegler, estrategista de conteúdo, por seu contínuo interesse e incentivo, e estamos especialmente agradecidos à Sra. Kelly McGowan, Especialista em Desenvolvimento de Conteúdo, por seus *insights* valiosos e muitas sugestões úteis. Seu apoio incondicional durante o preparo desta nova edição foi de grande estima. Finalmente, também gostaríamos de agradecer à Sra. Kristine Feeherty, Gerente de Projetos; Sra. Maggie Reid, Designer; Sra. Amy Naylor, Compradora de arte; e Sra. Thapasya Ramkumar, Produtora Multimídia da Elsevier pelo fomento deste livro até a conclusão. Esta nova edição de *Embriologia Clínica* é o resultado da dedicação e competência técnica dessas pessoas.

Keith L. Moore

T.V.N. (Vid) Persaud

Mark G. Torchia

CAPÍTULO 1

Introdução ao Desenvolvimento Humano

Períodos de Desenvolvimento
- Estágios do Desenvolvimento Embrionário
- Período Pós-natal
- Lactância
- Infância
- Puberdade
- Idade Adulta

Significado da Embriologia

Compilações Históricas
- Visões Antigas sobre a Embriologia Humana
- Embriologia na Idade Média
- O Renascimento

Genética e Desenvolvimento Humano

Biologia Molecular do Desenvolvimento Humano

Biocinética da Embriologia Humana

Termos Descritivos em Embriologia

Problemas de Orientação Clínica

O desenvolvimento humano é um processo contínuo que se inicia quando um **oócito** (óvulo) de origem feminina é fecundado por um **espermatozoide**, de origem masculina (Fig. 1-1). A divisão celular, a migração celular e a morte celular programada (apoptose), a diferenciação, o crescimento e o rearranjo celular transformam o oócito fecundado, uma célula altamente especializada e totipotente, um **zigoto,** em um ser humano multicelular. A maior parte das alterações ocorre durante os períodos embrionário e fetal; todavia, alterações importantes ocorrem durante períodos posteriores do desenvolvimento: o período neonatal (primeiras quatro semanas), lactância (primeiro ano de vida), infância (dos dois anos à puberdade); e adolescência (11 aos 19 anos). O desenvolvimento não para ao nascer; outras alterações, além do crescimento, ocorrem após o parto (p. ex., desenvolvimento dos dentes e das mamas femininas).

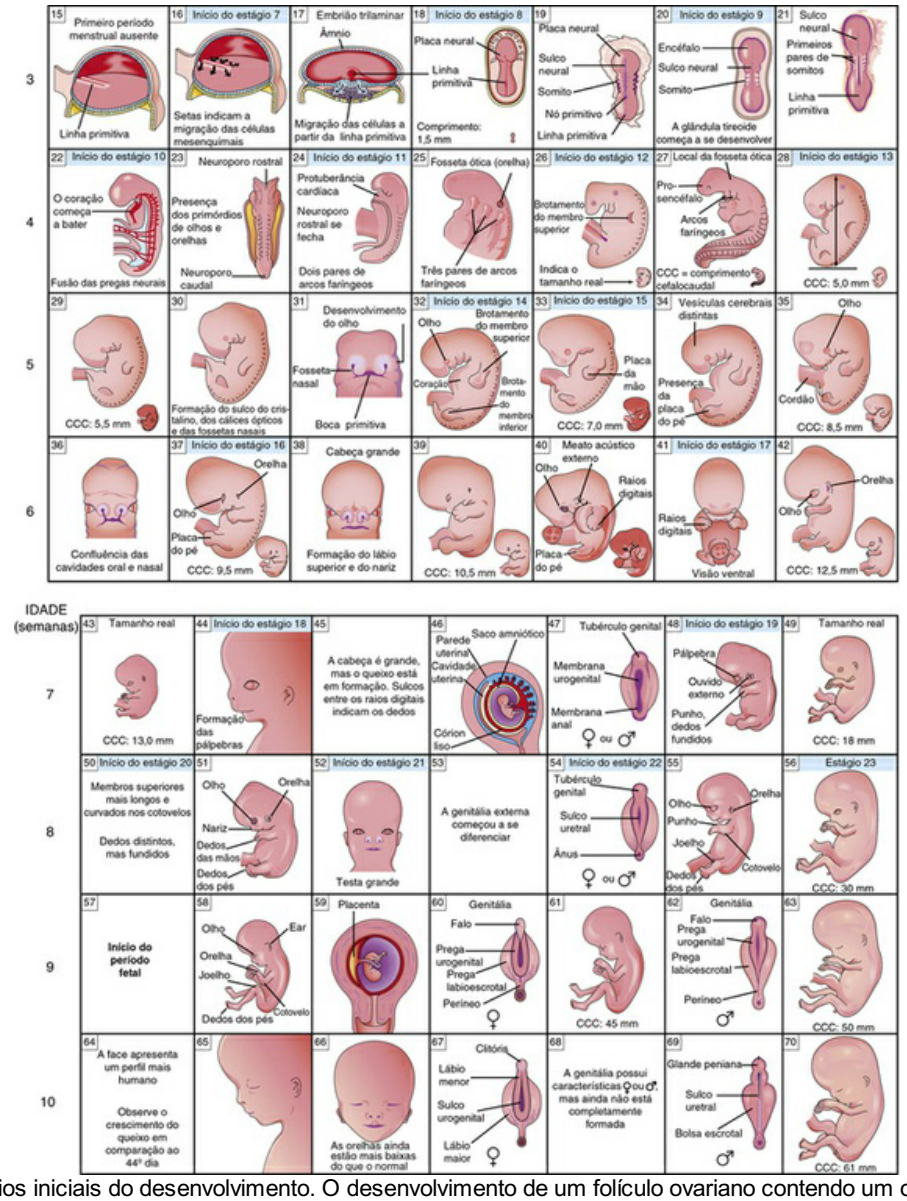
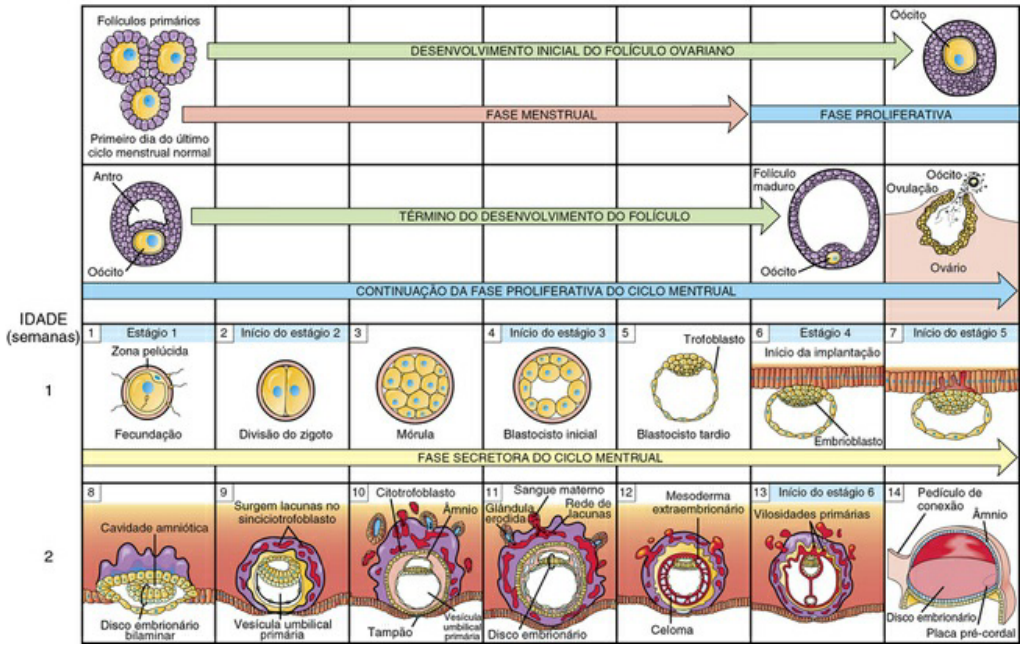


FIGURA 1-1 Estágios iniciais do desenvolvimento. O desenvolvimento de um folículo ovariano contendo um oócito, a ovulação e as fases do ciclo menstrual estão ilustradas. O desenvolvimento humano começa com a fecundação, aproximadamente 14 dias após o início do último período menstrual normal. A clivagem do zigoto na tuba uterina, a implantação do blastocisto no endométrio (revestimento do útero) e o desenvolvimento inicial do embrião também estão mostrados. O termo alternativo para a vesícula umbilical é saco vitelino; este é um termo inadequado, uma vez que a vesícula humana não contém vitelo.

CRONOLOGIA DO DESENVOLVIMENTO PRÉ-NATAL HUMANO DA PRIMEIRA A 10ª SEMANAS



Períodos de desenvolvimento

O desenvolvimento humano é geralmente dividido entre os períodos **pré-natal** (antes do parto) e **pós-natal** (após o parto). O desenvolvimento de um ser humano a partir da fecundação de um oócito até o parto é dividido em dois períodos principais, o **embrionário** e o **fetal**. As principais alterações que ocorrem no período pré-natal estão ilustradas na Cronologia do Desenvolvimento Pré-natal Humano (Fig. 1-1). A análise da cronologia revela que os avanços mais *visíveis* ocorrem durante a terceira à oitava semanas – o período embrionário. Durante o período fetal, ocorrem diferenciação e crescimento dos tecidos e órgãos e a taxa de crescimento corporal aumenta.

Estágios do Desenvolvimento Embrionário

O desenvolvimento precoce é descrito em estágios devido ao período variável que os embriões levam para desenvolver determinadas características morfológicas. O estágio um começa na fecundação e o desenvolvimento embrionário termina no estágio 23, que ocorre no 56° dia (Fig. 1-1). Um **trimestre** é um período de três meses, um terço do período de nove meses da gestação. Os períodos mais críticos de desenvolvimento ocorrem durante o primeiro trimestre (13 semanas), quando o desenvolvimento embrionário e o desenvolvimento fetal inicial estão ocorrendo.

Período Pós-natal

Esse é o período que ocorre após o parto. As explicações relativas aos termos e aos períodos de desenvolvimento serão apresentadas a seguir.

Lactância

Esse é o período de vida extrauterina que ocorre, aproximadamente, durante o primeiro ano após o nascimento. Um **lactente** de idade de um mês ou menos é denominado **neonato**. A transição da existência intrauterina para a extrauterina exige muitas mudanças críticas, especialmente nos sistemas cardiovascular e respiratório. Se os neonatos sobrevivem às primeiras horas cruciais após o parto, as suas chances de vida geralmente são boas. O corpo cresce rapidamente durante o primeiro ano de vida; o comprimento total aumenta em, aproximadamente, 50% e o peso geralmente triplica. Por volta do primeiro ano de vida, a maior parte dos lactentes tem de seis a oito dentes.

Infância

Esse é o período de vida extrauterina entre o primeiro ano de vida e a puberdade. Os dentes primários (decíduos) continuam a surgir, sendo posteriormente substituídos por dentes secundários (permanentes). Durante o início da infância, ocorre uma ossificação ativa (formação dos ossos), mas à medida que a criança fica mais velha, a taxa de crescimento corporal desacelera. Imediatamente antes da puberdade, contudo, o crescimento se acelera – o **estirão de crescimento pré-puberal.**

Puberdade

Este é o período no qual os seres humanos se tornam funcionalmente capazes de procriar (reprodução). A reprodução é o processo pelo qual o organismo produz a prole. No **sexo feminino,** os primeiros sinais de puberdade podem ocorrer após a idade de oito anos; no **sexo masculino**, a puberdade comumente se inicia na idade de nove anos.

Idade Adulta

A obtenção do crescimento completo e da maturidade geralmente é atingida entre as idades de 18 e 21 anos. A ossificação e o crescimento estão virtualmente completos durante o início da idade adulta (21 a 25 anos).

Significado da embriologia

A expressão **embriologia clinicamente orientada** refere-se ao estudo de embriões; a expressão geralmente significa desenvolvimento pré-natal de embriões, fetos e neonatos (lactentes com idade de um mês ou menos). A expressão **anatomia do desenvolvimento** se refere às alterações estruturais do ser humano a partir da fecundação até a vida adulta; ela inclui a embriologia, a fetologia e o desenvolvimento pós-natal. **Teratologia** é a divisão da embriologia e da patologia que lida com o desenvolvimento anormal (defeitos congênitos). Esse ramo da embriologia diz respeito a diversos fatores genéticos e/ou ambientais que interrompem o desenvolvimento normal e produzem defeitos congênitos (Capítulo 20).

Embriologia Clinicamente Orientada:

- Faz a ponte entre o desenvolvimento pré-natal e a obstetrícia, a medicina perinatal, a pediatria e a anatomia clínica.
- Desenvolve o conhecimento relativo ao começo da vida e às alterações que ocorrem durante o desenvolvimento pré-natal.
- Estabelece uma compreensão das causas das variações na estrutura humana.
- Esclarece a anatomia clinicamente orientada e explica como as relações normais e anormais se desenvolvem.
- Dá suporte à pesquisa e aplicação das células-tronco para o tratamento de certas doenças crônicas.

O conhecimento que os médicos têm do desenvolvimento normal e das causas dos defeitos congênitos é necessário para dar ao embrião e ao feto a melhor chance possível de se desenvolverem normalmente. Grande parte da prática obstétrica moderna envolve a **embriologia aplicada.** Os tópicos embriológicos de especial interesse para os *obstetras* são o transporte do oócito e do espermatozoide, a ovulação, a fecundação, a implantação, as relações materno-fetais, a circulação fetal, os períodos críticos do desenvolvimento e as causas dos defeitos congênitos.

Além de dar assistência à mãe, os médicos cuidam da saúde do embrião e do feto. O significado da embriologia é facilmente perceptível para os *pediatras*, uma vez que alguns dos seus pacientes apresentarão defeitos congênitos resultantes do mau desenvolvimento, como, por exemplo, hérnia diafragmática, espinha bífida cística e doença cardíaca congênita.

Os defeitos congênitos provocam a maior parte dos óbitos durante o primeiro ano de vida. O conhecimento do desenvolvimento da estrutura e da função é essencial para a compreensão das alterações fisiológicas que ocorrem durante o período neonatal (primeiras quatro semanas) e para ajudar os fetos e neonatos em risco. O progresso na cirurgia, especialmente nos grupos etários fetal, perinatal e pediátrico, tornou o conhecimento do desenvolvimento humano ainda mais significativo clinicamente. *O tratamento cirúrgico de fetos é atualmente possível em algumas situações.* A compreensão e a correção da maior parte dos defeitos dependem do conhecimento do desenvolvimento normal e dos desvios que podem ocorrer. Uma compreensão dos defeitos congênitos e das suas causas também permite aos médicos, enfermeiros e outros profissionais da saúde explicarem a base dos defeitos congênitos do ponto de vista do desenvolvimento, muitas vezes dissipando sentimentos de culpa dos pais.

Os profissionais da área da saúde que têm conhecimento dos defeitos congênitos comuns e da sua base embriológica abordam situações inusitadas com confiança e não com surpresa. Por exemplo, quando se percebe que a artéria renal representa apenas um dos vários vasos que originalmente irrigam o rim embrionário, as frequentes variações do número e disposição dos vasos renais se tornam compreensíveis e não inesperadas.

Compilações históricas

Se vi mais longe foi por estar de pé sobre os ombros de gigantes.

– Sir Isaac Newton, matemático Inglês, 1643-1727

Esta frase, feita há mais de 300 anos, enfatiza que cada novo estudo de um problema repousa sobre uma base de conhecimentos estabelecidos por pesquisadores anteriores. As teorias de cada época oferecem explicações baseadas no conhecimento e experiência dos pesquisadores daquele período. Embora não devamos considerá-las finais, devemos apreciá-las em vez de refutar essas ideias. As pessoas sempre tiveram interesse em saber como se desenvolveram e nasceram e por que alguns embriões e fetos se desenvolvem anormalmente. Os

povos antigos desenvolveram muitas respostas para os motivos desses defeitos.

Visões Antigas sobre a Embriologia Humana

Os egípcios do Antigo Reino, aproximadamente 3000 a.C., conheciam métodos para a encubação de ovos de aves, mas não deixaram registros. **Akhenaton** (Amenófis IV) louvava o deus sol Aton como o criador do germe em uma mulher, e também quem produz a semente no homem e quem dáa vida ao filho no corpo de sua mãe. Os egípcios antigos acreditavam que a alma penetrava no lactente ao nascer através da placenta.

Acredita-se que um breve tratado em sânscrito sobre a **embriologia na Índia antiga** tenha sido escrito em 1416 a.C. Essa escritura hindu, denominada **Garbha Upanishad,** descreve as visões antigas relativas ao embrião. Ela afirma:

A partir da conjugação entre o sangue e o sêmen (semente), o embrião vem à existência. Durante o período favorável à concepção, após o intercurso sexual, ele se torna um Kalada (um embrião de um dia de idade). Após as próximas sete noites, ele se torna uma vesícula. Após uma quinzena ele se torna uma massa esférica. Após um mês, ele se torna uma massa firme. Após dois meses, a cabeça é formada. Após três meses, surgem as regiões dos membros.

Os **estudiosos gregos** fizeram importantes contribuições para a ciência da embriologia. Os primeiros estudos embriológicos registrados estão nos livros de **Hipócrates de Cós,** o famoso médico grego (aproximadamente 460-377 a.C.), que é considerado o *pai da medicina*. Com o objetivo de compreender como o embrião humano se desenvolve, ele recomendava:

Pegue vinte ou mais ovos e deixe-os serem incubados por duas ou mais galinhas. Então, a cada dia, a partir do segundo até o da eclosão, remova um ovo, quebro-o e examine-o. Você irá encontrar exatamente o que eu digo, pois a natureza da ave pode ser comparada àquela do homem.

Aristóteles de Estagira (aproximadamente 384-322 a.C.), filósofo e cientista grego, escreveu um tratado sobre embriologia no qual descreve o desenvolvimento do pinto e de outros embriões. Aristóteles promoveu a ideia de que o embrião se desenvolvia a partir de uma massa sem forma, que ele descreveu como "uma semente não completamente madura com uma alma nutritiva e todas as partes corporais". Esse embrião, acreditava ele, surgia do sangue menstrual após a ativação pelo sêmen masculino.

Cláudio Galeno (aproximadamente 130-201 d.C.), médico grego e cientista médico em Roma, escreveu um livro *Sobre a Formação do Feto,* no qual descrevia o desenvolvimento e a nutrição dos fetos e as estruturas que atualmente denominamos alantoide, âmnio e placenta.

O **Talmude** contém referências à formação do embrião. O médico judeu **Samuel-el-Yehudi,** que viveu durante o segundo século d.C., descreveu seis estágios na formação do embrião a partir de uma "coisa sem forma, enrolada", até uma "criança cujos meses a concluíram". Estudiosos do Talmude acreditavam que os ossos e tendões, as unhas, a medula na cabeça e o branco dos olhos eram derivados do pai, "que semeia o branco", mas a pele, a carne, o sangue e o cabelo eram derivados da mãe, "que semeia o vermelho." Essas visões estavam de acordo com os ensinamentos tanto de Aristóteles quanto de Galeno.

Embriologia na Idade Média

O crescimento da ciência foi lento durante o período medieval, e poucos pontos da investigação embriológica realizada durante esse período são conhecidos por nós. Está descrito no **Corão** (sétimo século d.C), o Livro Sagrado do Islã, que os seres humanos são produzidos a partir de uma mistura de secreções masculinas e femininas. Várias referências são feitas à criação de um ser humano a partir de uma *nufta* (pequena gota). Ele também afirma que o organismo resultante se instala no útero como uma semente seis dias após o seu início. "É também feita referência à aparência de sanguessuga do embrião". Quanto ao embrião mais desenvolvido, é dito que este se assemelha a uma "substância mastigada".

Constantino Africanus de Salerno (aproximadamente 1020-1087 d.C.) escreveu um tratado conciso intitulado *De Humana Natura.* Africanus descreveu a composição e o desenvolvimento sequencial do embrião em relação aos planetas e a cada mês durante a gravidez, um conceito desconhecido na Antiguidade. Os estudiosos medievais não se desviaram da **teoria de Aristóteles,** que afirmava que o embrião era derivado do sangue

menstrual e do sêmen. Devido à falta de conhecimento, desenhos do feto no útero, frequentemente, mostravam um bebê completamente desenvolvido brincando (Fig. 1-2).

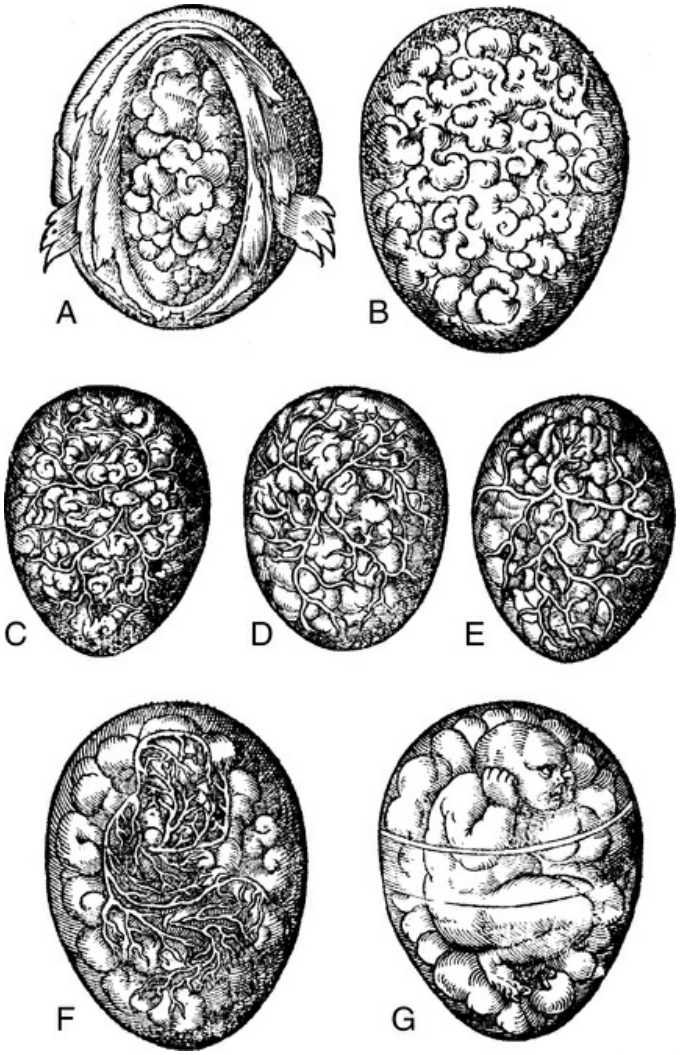


FIGURA 1-2 **A-G,** Ilustrações do livro de Jacob Rueff *De Conceptu et Generatione Hominis* (1554) mostrando o desenvolvimento fetal a partir de um coágulo de sangue e do sêmen no útero. Essa teoria baseava-se nos ensinamentos de Aristóteles e permaneceu sendo aceita até o final do século XVIII. (De Needham J: *A history of embryology,* ed 2, Cambridge, Reino Unido, 1934, Cambridge University Press; com permissão da Cambridge University Press, England.)

O Renascimento

Leonardo da Vinci (1452-1519) fez desenhos precisos de dissecações de úteros gravídicos contendo fetos (Fig. 1-3). Ele introduziu a abordagem quantitativa para a embriologia ao fazer medidas do crescimento pré-natal.

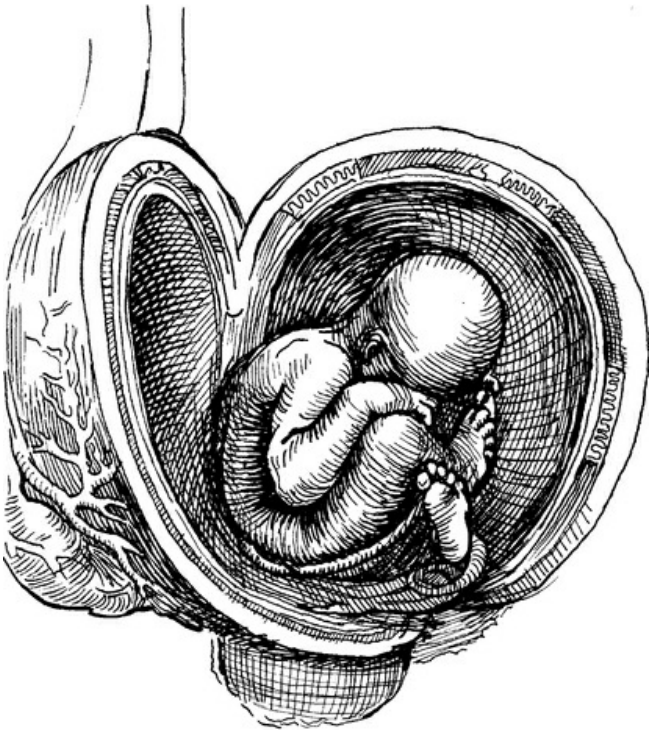


FIGURA 1-3 Reprodução de um desenho feito por Leonardo da Vinci, no século XV, mostrando um feto em um útero que foi seccionado e aberto.

Tem-se afirmado que a revolução embriológica começou com a publicação do livro de William Harvey, *De Generatione Animalium*, em 1651. **Harvey** acreditava que a semente masculina, o esperma, após penetrar o útero, se transformava em uma substância semelhante a um ovo a partir da qual o embrião se desenvolvia. Harvey (1578-1657) foi grandemente influenciado por um de seus professores na Universidade de Pádua, **Fabricius de Acquapendente,** um anatomista e embriologista italiano que foi *o primeiro a estudar embriões de diferentes espécies de animais*. Harvey examinou embriões de galinha com lentes simples e fez várias observações novas. Ele também estudou o desenvolvimento da corça; no entanto, uma vez incapaz de observar os estágios iniciais do desenvolvimento, ele concluiu que os embriões foram secretados pelo útero. **Girolamo Fabricius** (1537-1619) escreveu dois importantes tratados embriológicos, incluindo um intitulado *De Formato Foetu* (O Feto Formado), que continham muitas ilustrações de embriões e fetos em diferentes estágios de desenvolvimento.

Os primeiros microscópios eram simples, mas abriram um excitante novo campo de observação. Em 1672, **Regnier de Graaf** observou pequenas câmaras no útero de coelhas e concluiu que elas poderiam não ter sido secretadas pelo útero. Ele afirmou que elas deveriam ter vindo de órgãos que ele chamou de ovários. Indubitavelmente, as pequenas câmaras que Graaf descreveu eram blastocistos (Fig. 1-1). Ele também descreveu folículos que foram denominados de graafianos; eles são atualmente denominados folículos ovarianos vesiculares.

Marcello Malpighi, em 1675, estudando o que ele acreditava serem ovos de galinha não fecundados, observou embriões em estágio inicial. Como resultado, pensou que o ovo contivesse uma galinha em miniatura. Um jovem estudante de medicina de Leiden, **Johan Ham van Arnheim**, e o seu compatriota **Anton van Leeuwenhoek**, utilizando um microscópio aprimorado em 1677, *observaram pela primeira vez os espermatozoides humanos*. No entanto, eles não entenderam o papel do espermatozoide na fecundação. Acreditaram que o espermatozoide contivesse uma miniatura pré-formada do ser humano que se desenvolveria quando depositado no trato genital feminino (Fig. 1-4).

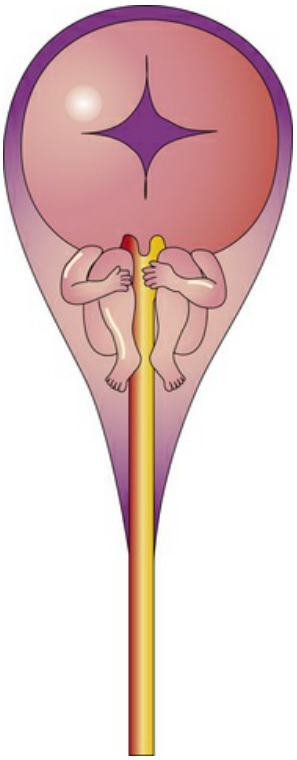


FIGURA 1-4 Cópia de um desenho do século XVII de um espermatozoide feito por Hartsoeker. Acreditava-se que o ser humano em miniatura estava no interior do espermatozoide e que só se desenvolveria depois que o espermatozoide penetrasse em um óvulo. Outros embriologistas naquela época acreditavam que o oócito continha um ser humano em miniatura que se desenvolveria quando estimulado por um espermatozoide.

Caspar Friedrich Wolff refutou ambas as versões da teoria da pré-formação, em 1759, após observar que partes do embrião se desenvolviam a partir de "glóbulos" (pequenos corpos esféricos). Ele examinou ovos não fecundados, mas não pode observar os embriões descritos por Malpighi. Ele propôs o conceito de camada, por meio do qual a divisão daquilo que ele denominou zigoto produz camadas de células (agora denominadas **disco embrionário**) a partir das quais o embrião se desenvolve. As suas ideias formaram a base da teoria da **epigênese**, que afirma que o "desenvolvimento resulta do crescimento e diferenciação de células especializadas". Essas descobertas importantes surgiram pela primeira vez na tese de doutorado de Wolff, *Theoria Generartionis.* Ele também observou massas de tecido embrionário que contribuíam parcialmente para o desenvolvimento dos sistemas urinário e genital – os corpúsculos de Wolff e os ductos de Wolff – atualmente denominados mesonefro e ductos mesonéfricos, respectivamente (Capítulo 12).

A controvérsia sobre a pré-formação terminou em 1775 quando **Lazzaro Spallanzani** demonstrou que tanto o oócito quanto o espermatozoide eram necessários para o início do desenvolvimento de um novo indivíduo. A partir dos seus experimentos, incluindo a inseminação artificial de cães, ele concluiu que o espermatozoide era o agente de fecundação que iniciava os processos do desenvolvimento. **Heinrich Christian Pander** descobriu as três camadas germinativas do embrião, que ele denominou blastoderma. Ele relatou a sua descoberta, em 1817, em sua tese de doutorado.

Etienne Saint Hilaire e o seu filho, **Isidore Saint Hilaire,** fizeram os primeiros estudos significativos sobre o desenvolvimento anômalo em 1818. Eles realizaram experimentos em animais que foram concebidos para produzir defeitos congênitos, iniciando o que ficou conhecido como a ciência da teratologia.

Karl Ernst von Baer descreveu o oócito no folículo ovariano de uma cadela em 1827, aproximadamente 150 anos após a descoberta dos espermatozoides. Ele também observou a clivagem dos zigotos na tuba uterina e dos blastocistos no útero. Ele contribuiu com novos conhecimentos relativos à origem dos tecidos e órgãos a partir das camadas descritas anteriormente por Malpighi e Pander. **Von Baer** formulou dois importantes conceitos embriológicos, os de que os estágios correspondentes do desenvolvimento embrionário e as características gerais precedem as específicas. Suas contribuições significativas e vastas fizeram com que ele fosse considerado o *pai da embriologia moderna.*

Mathias Schleiden e **Theodor Schwann** foram responsáveis pelos grandes avanços que foram feitos na embriologia quando *formularam a teoria* celular em 1839. Esse conceito afirmava que o corpo era composto por células e produtos celulares. A teoria celular logo levou à percepção de que o embrião se desenvolve a partir de uma única célula, o **zigoto**, que era submetido a muitas divisões celulares à medida que os tecidos e órgãos

fossem formados.

Wilhelm His (1831-1904), um anatomista e embriologista suíço, desenvolveu técnicas aprimoradas para a fixação, secção e coloração dos tecidos a para a reconstrução de embriões. O método de His de reconstrução gráfica pavimentou o caminho para a produção das atuais imagens de embriões tridimensionais, estereoscópicas e geradas por computador.

Franklin P. Mall (1862-1917), inspirado pelo trabalho de Wilhelm His, começou a coletar embriões humanos para estudos científicos. A coleção de Mall constitui parte da ***Carnegie Collection of embryos*** que é conhecida em todo o mundo. Ela, atualmente, está no *National Museum of Health and Medicine* no *Armed Forces Institute of Pathology* em Washington, DC.

Wilhelm Roux (1850-1924) foi pioneiro em estudos analíticos e experimentais sobre a fisiologia do desenvolvimento em anfíbios, que foram aprofundados por **Hans Spemann** (1869-1941). Pela sua descoberta do fenômeno de indução primária – como um tecido determina o destino de outro – Spemann recebeu o prêmio Nobel em 1935. Ao longo das décadas, os cientistas têm isolado substâncias que são transmitidas de um tecido para o outro, provocando a indução.

Robert G. Edwards e **Patrick Steptoe** foram os pioneiros em um dos desenvolvimentos mais revolucionários da história da reprodução humana: a técnica de **fertilização *in vitro***. Esses estudos resultaram no nascimento de Louise Brown, o primeiro **"bebê de proveta",** em 1978. Desde então, vários milhões de casais em todo o mundo, até então considerados inférteis, experimentaram o nascimento de seus filhos graças a essa nova tecnologia reprodutiva.

Genética e desenvolvimento humano

Em 1859, **Charles Darwin** (1809-1882), um biólogo e evolucionista Inglês, publicou o seu livro *A Origem das Espécies*, no qual enfatiza a natureza hereditária da variabilidade entre os membros das espécies como um importante fator na evolução. **Gregor Mendel,** um monge austríaco, desenvolveu os princípios da hereditariedade em 1865, mas, por muitos anos, os cientistas médicos e biólogos não compreenderam o significado desses princípios no estudo do desenvolvimento dos mamíferos.

Walter Flemming observou os cromossomos, em 1878, e sugeriu o seu provável papel na fecundação. Em 1883, **Eduard von Beneden** observou que as células germinativas maduras possuíam um número reduzido de cromossomos. Ele também descreveu algumas características da meiose, o processo pelo qual o número de cromossomos é reduzido nas células germinativas.

Walter Sutton (1877-1916) e **Theodor Boveri** (1862-1916) declararam independentemente em 1902 que o comportamento dos cromossomos durante a formação das células germinativas e fecundação estava de acordo com os princípios de hereditariedade de Mendel. No mesmo ano, **Garrod** relatou a alcaptonúria (um distúrbio genético do metabolismo fenilalanina-tirosina) como *o primeiro exemplo de herança mendeliana* em seres humanos. Muitos geneticistas consideram **Sir Archibald Garrod** (1857-1936) como o *pai da genética médica*. Logo foi percebido que o zigoto contém toda a informação genética necessária para o direcionamento do desenvolvimento de um novo ser humano.

Felix von Winiwarter relatou as primeiras observações sobre os cromossomos humanos em 1912, afirmando que havia 47 cromossomos nas células somáticas. **Theophilus Shickel Painter** concluiu, em 1923, que o número correto era 48, uma conclusão que foi amplamente aceita até 1956, quando **Joe Hin Tijo** e **Albert Levan** relataram ter encontrado somente 46 cromossomos em células embrionárias.

James Watson e **Francis Crick** decifraram a estrutura molecular do DNA em 1953 e, em 2000, o *genoma humano foi sequenciado.* A natureza bioquímica dos genes nos 46 cromossomos foi decodificada. Os estudos cromossômicos foram logo utilizados em medicina de várias maneiras, incluindo o diagnóstico clínico, no mapeamento cromossômico e no diagnóstico pré-natal.

Uma vez que o padrão cromossômico foi firmemente estabelecido, logo tornou-se evidente que algumas pessoas com anomalias congênitas possuíam um número anormal de cromossomos. Uma nova era na genética médica resultou da demonstração por **Jérôme Jean Louis Marie Lejeune** e colaboradores, em 1959, de que as crianças com a **síndrome de Down** (**trissomia do 21**) possuíam 47 cromossomos em vez dos 46 habituais, nas suas células somáticas. Sabe-se, atualmente, que as aberrações cromossômicas constituem uma importante causa de defeitos congênitos e de óbito embrionário (Capítulo 20).

Em 1941, **Sir Norman Gregg** relatou um "número excepcional de casos de catarata" e de outros defeitos congênitos em recém-nascidos cujas mães haviam contraído rubéola (provocada pelo vírus da **rubéola**) no

início da gravidez. Pela primeira vez, uma evidência concreta foi apresentada demonstrando que o desenvolvimento do embrião humano poderia ser negativamente afetado por um fator ambiental. Vinte anos mais tarde, **Widukind Lenz** e **William McBride** descreveram deficiências raras nos membros e outros graves defeitos congênitos induzidos pelo sedativo **talidomida** nos recém-nascidos de mães que haviam ingerido o fármaco. A **tragédia da talidomida** alertou o público e os profissionais de saúde para os potenciais riscos de fármacos, produtos químicos e outros fatores ambientais durante a gravidez (Capítulo 20).

A cromatina sexual foi descoberta em 1949 pelo **Dr. Murray Barr** e pelo seu aluno de graduação **Ewart (Mike) Bertram** na *Western University* em London, Ontário, Canadá. A sua pesquisa revelou que os núcleos das células nervosas de gatas apresentavam uma cromatina sexual e que os de gatos não a possuíam. A próxima etapa foi determinar se um fenômeno semelhante existia em neurônios humanos. **Keith L. Moore,** que se uniu ao grupo de pesquisa do Dr. Barr em 1950, descobriu que os padrões de cromatina sexual existiam nas células somáticas humanas e de muitos representantes do reino animal. Ele também desenvolveu um **teste de esfregaço bucal para a cromatina sexual** que é usado clinicamente. Essa pesquisa constitui a base de várias das técnicas atualmente empregadas em todo o mundo para a triagem e diagnóstico de condições genéticas humanas.

Biologia molecular do desenvolvimento humano

Os rápidos avanços no campo da biologia molecular levaram à aplicação de técnicas sofisticadas (p. ex., tecnologia de DNA recombinante, hibridização genômica do RNA, modelos quiméricos, camundongos transgênicos e manipulação de células-tronco). Atualmente, essas técnicas são amplamente usadas em laboratórios de pesquisa para abordar problemas tão diversos quanto à regulação gênica da morfogênese, à expressão temporal e regional de genes específicos e como as células são organizadas para formar as diversas partes do embrião. Pela primeira vez, estamos começando a compreender como, quando e onde genes selecionados são ativados e expressos no embrião durante o desenvolvimento normal e anormal (Capítulo 21).

O primeiro mamífero, uma ovelha chamada **Dolly**, foi clonado em 1997 por **Ian Wilmut** e seus colaboradores com o emprego da técnica de transferência nuclear de células somáticas. Desde então, outros animais foram clonados com sucesso a partir de culturas de células adultas diferenciadas. O interesse na clonagem humana tem gerado um debate considerável devido às implicações sociais, éticas e legais. Além disso, existe a preocupação de que a clonagem possa resultar em neonatos com defeitos congênitos e doenças graves.

As *células-tronco embrionárias humanas são pluripotentes,* capazes de se autorrenovarem e com a possibilidade de se diferenciarem em tipos celulares especializados. O isolamento e o cultivo de células-tronco embrionárias humanas reprogramadas possui um grande potencial para o tratamento de doenças crônicas, incluindo a esclerose lateral amiotrófica, a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson, assim como outros distúrbios degenerativos, malignos e genéticos (*National Institute of Health Guidelines on Human Stem Cell Research,* 2009).

Biocinética da embriologia humana

Na metade do século passado, foi feita uma série de reconstruções precisas do ectoderma superficial e dos órgãos e cavidades no interior de embriões humanos em estágios representativos do desenvolvimento. Elas forneceram visões holísticas do desenvolvimento humano e revelaram novos achados relativos aos movimentos que ocorrem de um estágio para o próximo (Blechschmidt e Gasser, 1978). Uma vez que todo movimento é provocado por uma força (biocinética), foi descoberto que as forças que agem onde tecidos específicos surgem, ocorrem simultaneamente em cada nível de magnitude, da membrana celular até a superfície do embrião. Os movimentos e forças produzem a diferenciação que começa fora da célula movendo-se, então, para o interior a fim de reagir com o núcleo. O núcleo responde aos diversos estímulos em momentos particulares e de modos específicos. Movimentos e forças específicos agem à medida que as regiões se diferenciam. As forças atuam em regiões denominadas *campos metabólicos*. Novos termos foram necessários para descrever as forças únicas que atuam em cada campo. Oito campos metabólicos tardios foram descobertos onde tecidos específicos se diferenciam do mesênquima ou epitélio. O nome de cada campo e do tecido específico que surge são os seguintes: condensação = condensação mesenquimal; contusão = pré-cartilagem; distussão = cartilagem; dilatação = músculo; retenção = tecido fibroso; detração = osso; corrosão = colapso epitelial e afrouxamento paratelial = glândulas. Os movimentos e forças começam na fecundação e continuam por toda a vida (p. ex., a membrana celular do oócito fecundado [óvulo] se move para dentro, marcando o início da clivagem).

Termos descritivos em embriologia

Os equivalentes em português das formas dos termos padronizados em latim são dados em alguns casos, como, por exemplo, esperma (espermatozoide). O Comitê Federativo Internacional para Terminologia Anatômica não recomenda o uso de **epônimos** (uma palavra derivada do nome de alguém), mas eles comumente são usados na clínica; por conseguinte, eles aparecerão entre parêntesis, como, por exemplo, a trompa uterina (trompa de Falópio). Em anatomia e embriologia, vários termos relativos à posição e direção são usados e referências são feitas a vários planos corporais. Todas as descrições do adulto se baseiam na presunção de que o corpo esteja ereto, com os membros superiores estendidos a cada lado e as palmas direcionadas anteriormente (Fig. 1-5*A*). Essa é a **posição anatômica.**

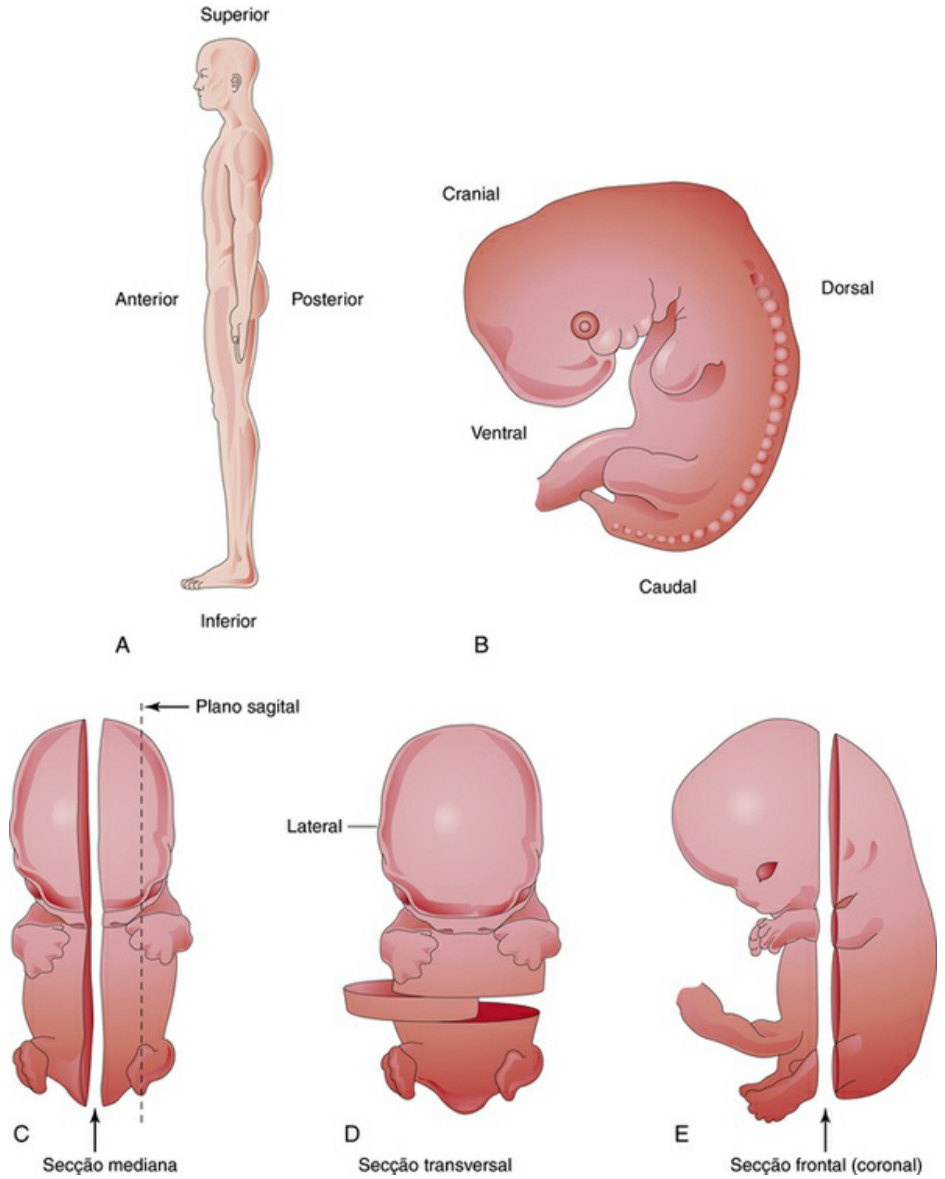


FIGURA 1-5 Desenhos ilustrando termos descritivos de posição, direção e planos corporais. **A,** Visão lateral de um adulto na posição anatômica. **B,** Visão lateral de um embrião de cinco semanas. **C** e **D,** Visões ventrais de um embrião de seis semanas. **E,** Visão lateral de um embrião de sete semanas. Na descrição do desenvolvimento, é necessário utilizar palavras que denotem a posição de uma parte em relação à outra ou do corpo como um todo. Por exemplo, a coluna vertebral (espinha) se desenvolve na porção dorsal do embrião e o esterno (osso do peito) se desenvolve na porção ventral do embrião.

Os termos *anterior ou ventral* e *posterior* ou *dorsal* são usados para descrever a frente e a parte de trás do corpo ou membros e as relações das estruturas corporais umas com as outras. Quando descrevemos embriões, os termos *ventral* e *dorsal* são usados (Fig. 1-5*B*). *Superior e inferior* são usados para indicar os níveis relativos das diferentes estruturas (Fig. 1-5*A*). Para os embriões, os termos *cranial* (ou *rostral*) e *caudal* são usados para indicar relações com as eminências cefálica e caudal (cauda), respectivamente (Fig. 1-5*B*). As distâncias a partir do centro do corpo ou da fonte de fixação de uma estrutura são designadas *proximais* (mais próximas) ou *distais*

(mais distantes). No membro inferior, por exemplo, o joelho é proximal ao tornozelo e distal ao quadril.

O *plano* mediano é um plano vertical imaginário de secção que passa longitudinalmente através do corpo. As *secções medianas* dividem o corpo nas metades direita e esquerda (Fig. 1-5*C*). Os termos *lateral* e *medial* se referem a estruturas que estão, respectivamente, mais distantes ou mais próximas do plano mediano do corpo. Um *plano sagital* é qualquer plano vertical que passe através do corpo que seja paralelo ao plano mediano (Fig. 1-5C). Um *plano transverso (axial)* se refere a qualquer plano que esteja em ângulos retos tanto em relação ao plano mediano quanto ao plano coronal (Fig. 1-5*D*). Um *plano frontal (coronal)* é qualquer plano vertical que cruze o plano mediano em um ângulo reto (Fig. 1-5*E*) e divida o corpo em porções anterior, ou ventral, e posterior, ou dorsal.

Problemas de orientação clínica

- Qual é a sequência de eventos que ocorrem durante a puberdade? Esses eventos são os mesmos nos sexos masculino e feminino? A que idade presume-se que a puberdade ocorra em homens e mulheres?
- Qual a diferença entre os termos *embriologia* e *teratologia*?
- Qual a diferença entre os termos *óvulo, ovum, gameta* e *oócito*?

A discussão desses problemas é apresentada no Apêndice, na parte final deste livro.

Bibliografia e leituras sugeridas

Allen, G. E. Inducers and "organizers": Hans Spemann and experimental embryology. *Hist Philos Life Sci*. 1993; 15:229.

Anon (Voices). Stem cells in translation. *Cell*. 2013; 153:1177.

Blechschmidt, E., Gasser, R.F. Biokinetics and biodynamics of human differentiation: principles and applications. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1978. [(Republished Berkeley, California, 2012, North Atlantic Books.)].

Chen, K. G., Mallon, B. S., Mckay, R. D., et al. Human pluripotent stem cell culture: considerations for maintenance, expansion, and therapeutics. *Cell Stem Cell*. 2014; 14:13.

Churchill, F. B. The rise of classical descriptive embryology. *Dev Biol (N Y)*. 1991; 7:1.

Daughtry B1, Mitalipov, S. Concise review: parthenote stem cells for regenerative medicine: genetic, epigenetic, and developmental features. *Stem Cells Transl Med*. 2014; 3:290.

Dunstan G.R., ed. The human embryo: Aristotle and the Arabic and European traditions, Exeter. United Kingdom: University of Exeter Press, 1990.

Gasser, R. *Atlas of human embryos*. Hagerstown, Md: Harper & Row; 1975.

Hopwood, N. A history of normal plates, tables and stages in vertebrate embryology. *Int J Dev Biol*. 2007; 51:1.

Horder T.J., Witkowski J.A., Wylie C.C., eds. A history of embryology. Cambridge: Cambridge University Press, 1986.

Hovatta, O., Stojkovic, M., Nogueira, M., et al. European scientific, ethical and legal issues on human stem cell research and regenerative medicine. *Stem Cells*. 2010; 28:1005.

Kohl, F., von Baer, K. E. 1792–1876. Zum 200. Geburtstag des "Vaters der Embryologie. *Dtsch Med Wochenschr*. 1992; 117:1976.

Leeb, C., Jurga, M., McGuckin, C., et al. New perspectives in stem cell research: beyond embryonic stem cells. *Cell Prolif*. 2011; 44(Suppl 1):9.

Meyer, A. W., The rise of embryologyStanford. California: Stanford University Press, 1939.

Moore, K. L., Persaud, T. V.N., Shiota, K. *Color atlas of clinical embryology*, ed 2. Philadelphia: Saunders; 2000.

Murillo-Gonzalés, J. Evolution of embryology: a synthesis of classical, experimental, and molecular perspectives. *Clin Anat*. 2001; 14:158.

Needham, J. *A history of embryology*, ed 2. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 1959.

Nusslein-Volhard, C. *Coming to life: how genes drive development*. Carlsbad, Calif: Kales Press; 2006.

O'Rahilly, R. One hundred years of human embryology. In: Kalter, H., eds. *Issues and reviews in teratology*, vol 4. New York: Plenum Press; 1988.

O'Rahilly, R., Müller, F. *Developmental stages in human embryos*. Washington, DC: Carnegie Institution of Washington; 1987.

Persaud, T. V.N., Tubbs, R. S., Loukas, M. *A history of human anatomy*, ed 2. Springfield, Ill: Charles C. Thomas; 2014.

Pinto-Correia, C. *The ovary of Eve: egg and sperm and preformation*. Chicago: University of Chicago Press; 1997.

Slack, J. M.W. *Essential developmental biology*, ed 3. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2012.

Slack, J. M.W. *Stem cells: a very short introduction*. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 2012.

Smith, A. Cell biology: potency unchained. *Nature*. 2014; 505:622.

Streeter, G. L. Developmental horizons in human embryos: description of age group XI, 13 to 20 somites, and age group XII, 21 to 29 somites. *Contrib Embryol Carnegie Inst*. 1942; 30:211.

Zech, N. H., Preisegger, K. H., Hollands, P. Stem cell therapeutics—reality versus hype and hope. *J Assist Reprod Genet*. 2011; 28:287.

CAPÍTULO 2

Primeira Semana do Desenvolvimento Humano

Aquele que observa o crescimento das coisas desde o início terá delas a melhor visão.

– Aristóteles, 384-322 a.C.

Gametogênese

Meiose

Espermatogênese

Oogênese
- Maturação Pré-natal dos Oócitos
- Maturação Pós-natal dos Oócitos

Comparação dos Gametas

Útero, Tubas Uterinas e Ovários
- Útero
- Tubas Uterinas
- Ovários

Ciclos Reprodutivos Femininos

Ciclo Ovariano
- Desenvolvimento Folicular
- Ovulação
- Corpo Lúteo

Ciclo Menstrual
- Fases do Ciclo Menstrual

Transporte de Gametas
- Transporte do Oócito
- Transporte dos Espermatozoides

Maturação dos Espermatozoides

Viabilidade dos Gametas

Sequência da Fecundação
- Fases da Fecundação
- Fecundação

Clivagem do Zigoto

Formação do Blastocisto

Resumo da Primeira Semana

Problemas de Orientação Clínica

O desenvolvimento humano inicia-se na fecundação, quando um espermatozoide se une ao oócito, para formar uma única célula, o **zigoto**. Essa célula altamente especializada, totipotente (capaz de diferenciar-se em

qualquer tipo celular), marca o início de cada um de nós como indivíduo único. O zigoto, visível a olho nu, contém os cromossomos e os genes derivados da mãe e do pai. Ele se divide muitas vezes e transforma-se, progressivamente, em um ser humano multicelular, por meio da divisão, migração, crescimento e diferenciação celulares.

Gametogênese

A gametogênese (formação dos gametas) é o processo de formação e desenvolvimento das células germinativas especializadas, os **gametas** (oócitos/espermatozoides) a partir de células precursoras bipotentes. Esse processo, que envolve os **cromossomos** e o **citoplasma** dos gametas, prepara essas células para a fecundação. Durante a **gametogênese**, o número de cromossomos é reduzido pela metade e a forma das células é alterada (Fig. 2-1). Um cromossomo é definido pela presença de um centrômero, uma constrição de uma porção do cromossomo. Antes da replicação do DNA na fase S do ciclo celular, os cromossomos existem como cromossomos de cromátide única (Fig. 2-2). Uma **cromátide** (um dos dois filamentos docromossomo) consiste em filamentos paralelos de DNA. Após a replicação do DNA, os cromossomos tornam-se cromossomos de cromátides duplas.

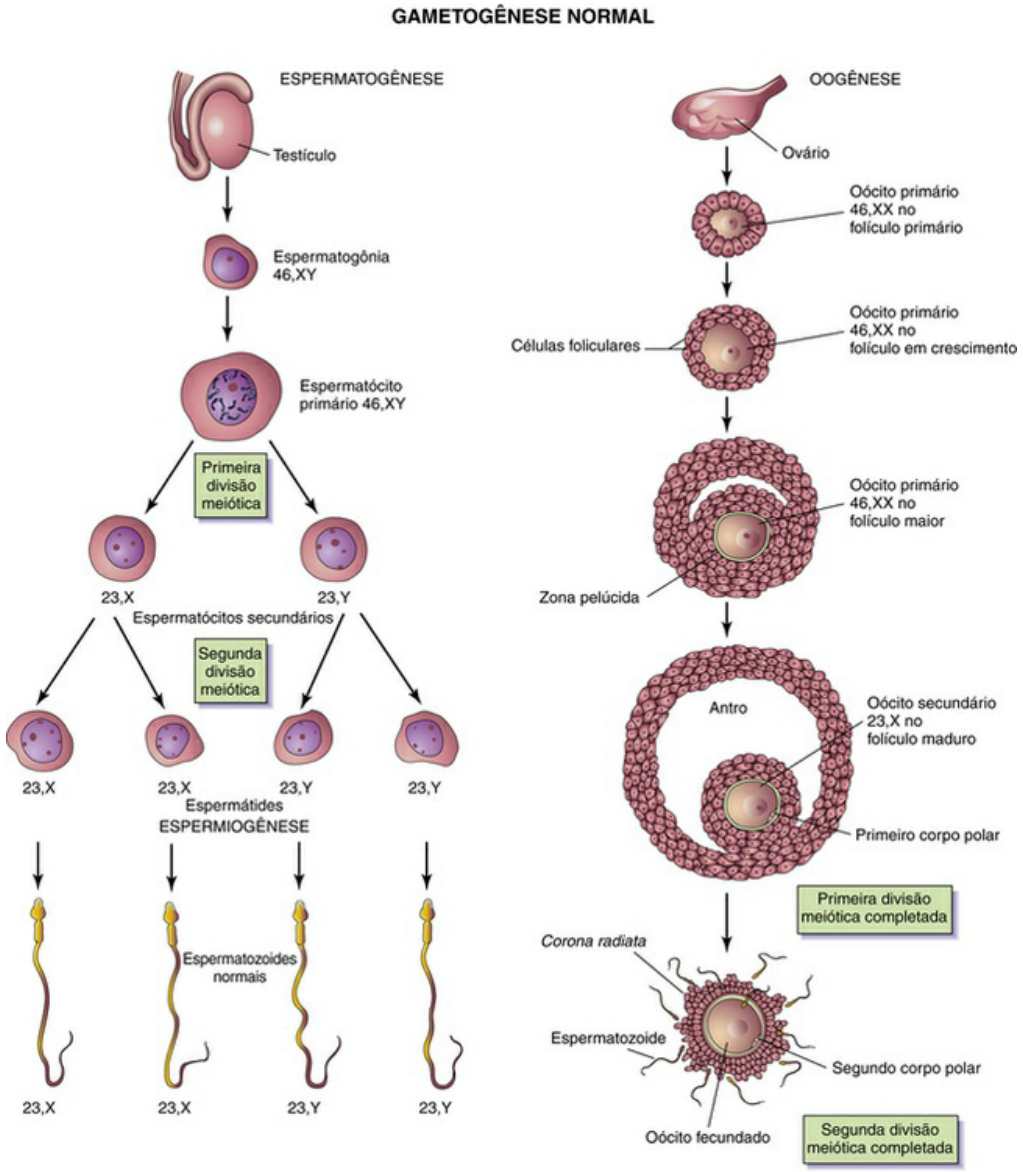


FIGURA 2-1 Gametogênese normal: conversão de células germinativas em gametas (células sexuais). Os esquemas comparam a espermatogênese e a oogênese. As oogônias não são mostradas nesta figura, pois se diferenciam em oócitos primários antes do nascimento. O complemento cromossômico das células germinativas é mostrado em cada estágio. O número indica o número total de cromossomos, incluindo o(s) cromossomo(s) sexual(is) depois da vírgula. Note que: (1) Após duas divisões meióticas, o número diploide de cromossomos, 46, é reduzido a número haploide, 23. (2) Quatro espermatozoides se formam a partir de um espermatócito primário, enquanto apenas um oócito maduro resulta da maturação de um oócito primário. (3) O citoplasma é conservado durante a oogênese para formar uma célula grande, o oócito maduro (Fig. 2-5*C*). Os corpos polares são células pequenas não funcionais que se degeneram.

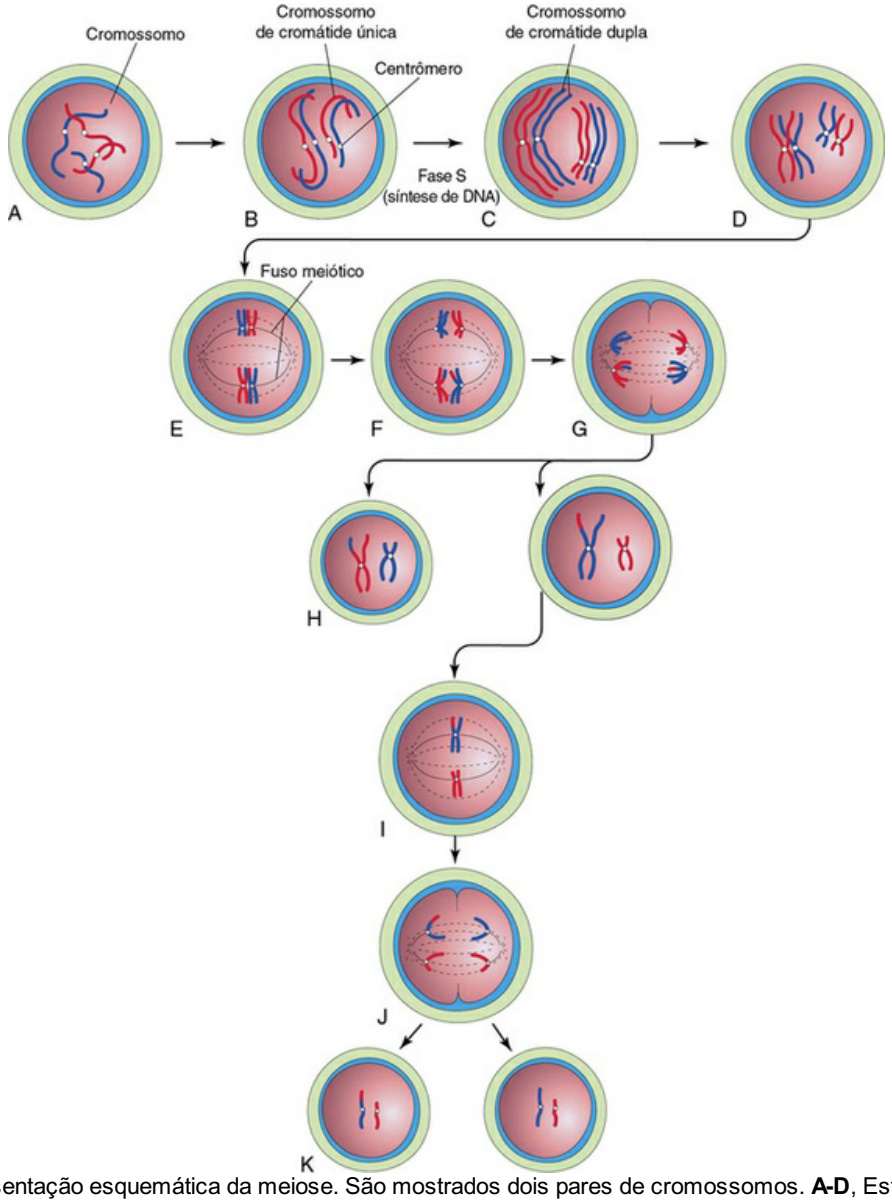


FIGURA2-2 Representação esquemática da meiose. São mostrados dois pares de cromossomos. **A-D**, Estágios da prófase da primeira divisão meiótica. Os cromossomos homólogos aproximam-se um do outro e se emparelham; cada membro do par possui duas cromátides. Observe o cruzamento único em um par de cromossomos resultando no intercâmbio dos segmentos das cromátides. **E**, Metáfase. Os dois membros de cada par orientam-se no fuso meiótico. **F**, Anáfase. **G**, Telófase. Os cromossomos migram para os polos opostos. **H**, Distribuição dos pares de cromossomos dos pais no fim da primeira divisão meiótica. **I-K**, Segunda divisão meiótica. Ela é semelhante à mitose, exceto pelo fato de que as células são haploides.

O espermatozoide e o oócito (gametas masculino e feminino) são células sexuais altamente especializadas. Cada uma dessas células contém a metade do número de cromossomos (número haploide) presentes nas células somáticas (as células do corpo). O número de cromossomos é reduzido durante a **meiose**, um tipo especial de divisão celular que ocorre somente durante a **gametogênese**. A maturação dos gametas é chamada de espermatogênese no sexo masculino e de oogênese no sexo feminino. O ritmo dos eventos durante a meiose difere nos dois sexos.

Meiose

A meiose é um tipo especial de divisão celular que envolve duas divisões meióticas (Fig. 2-2); as células germinativas diploides dão origem aos **gametas haploides** (espermatozoides e oócitos).

A **primeira divisão meiótica** é uma divisão reducional, pois o número de cromossomos é reduzido de diploide para haploide devido ao pareamento dos cromossomos homólogos na **prófase** (primeiro estágio da meiose) e pela segregação deles na **anáfase** (estágio no qual os cromossomos se movem da placa equatorial). Os cromossomos homólogos (um do pai e um da mãe), formam um par durante a prófase e se separam durante a anáfase, com um representante de cada par indo, aleatoriamente, para cada polo do fuso meiótico (Fig. 2-2*A* a *D*). O fuso se conecta ao cromossomo no **centrômero** (a porção mais condensada do cromossomo) (Fig. 2-2*B*).

Nesse estágio, eles são cromossomos de cromátides duplas.

Os cromossomos X e Y não são homólogos, mas possuem segmentos homólogos na extremidade dos braços curtos. Eles se emparelham somente nessas regiões. Ao final da primeira divisão meiótica, cada nova célula formada (espermatócito secundário ou oócito secundário) possui o número cromossômico haploide, ou seja, metade do número cromossômico da célula precedente. Essa separação ou disjunção dos cromossomos homólogos pareados constitui a base física da segregação, a separação dos **genes alélicos** (podem ocupar o mesmo *locus* em um cromossomo específico) durante a meiose.

A **segunda divisão meiótica** (Fig. 2-1) vem após a primeira divisão sem uma interfase normal (isto é, sem a etapa de replicação do DNA). Cada cromossomo de cromátide dupla se divide e cada metade, ou cromátide, é direcionada para um polo diferente da célula. Assim, o número haploide de cromossomos (23) é mantido e cada célula filha formada por meiose tem um representante de cada par cromossômico (agora um cromossomo de cromátide única). A segunda divisão meiótica é semelhante a uma mitose normal, exceto que o número cromossômico da célula que entra na segunda divisão meiótica é haploide.

A meiose:

- Possibilita a constância do número cromossômico de geração a geração pela redução do número cromossômico de diploide para haploide, produzindo, assim, gametas haploides.
- Permite o arranjo aleatório dos cromossomos materno e paterno entre os gametas.
- Reposiciona os segmentos dos cromossomos materno e paterno, por meio de cruzamento de segmentos cromossômicos, que "embaralham" os genes, produzindo a recombinação do material genético.

Gametogênese anormal

Distúrbios da meiose durante a gametogênese, tais como a não disjunção (Fig. 2-3), resultam na formação de gametas anormais cromossomicamente. Se envolvidos na fecundação, esses gametas com anormalidades cromossômicas numéricas causam um desenvolvimento anormal, como ocorre em crianças com a síndrome de Down (Capítulo 20).

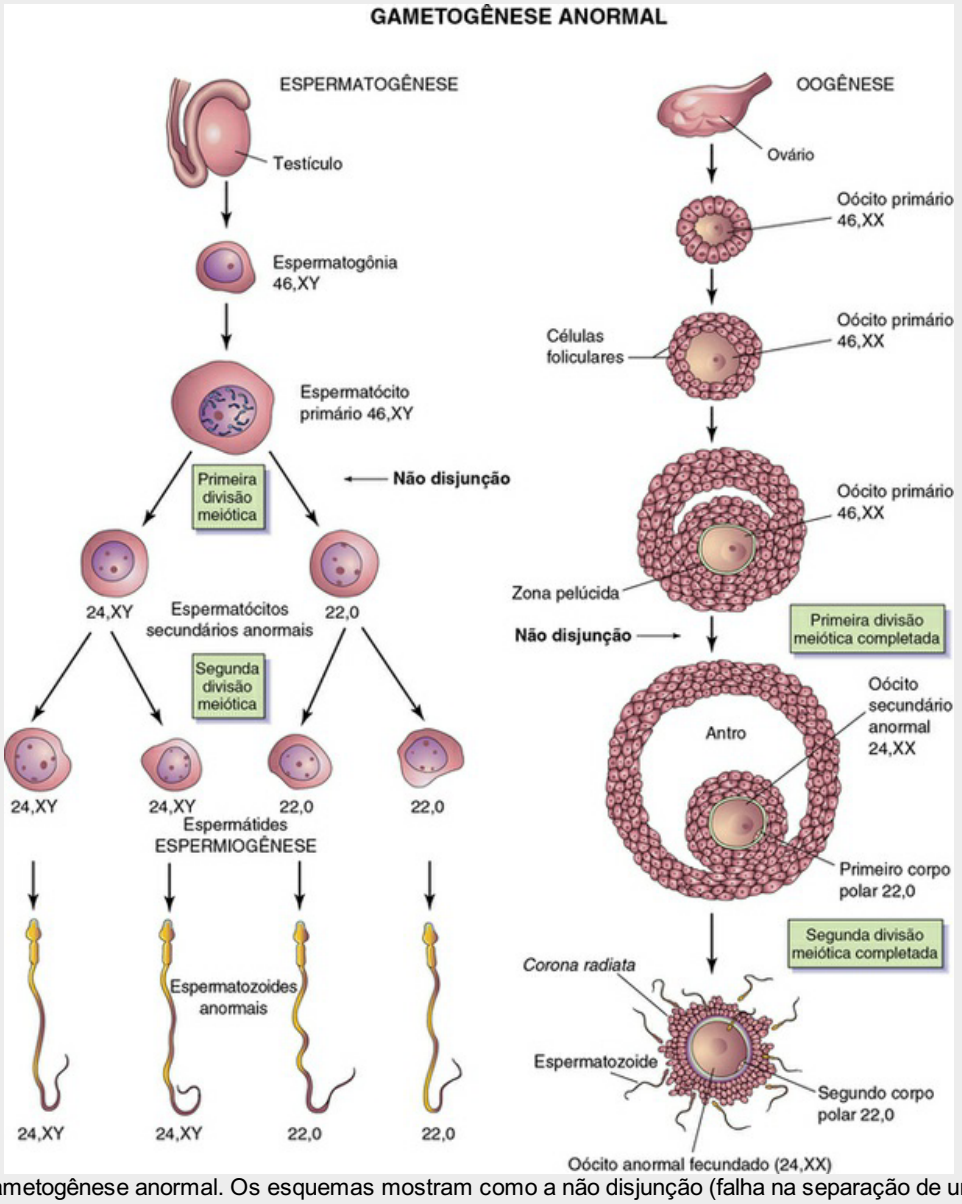


FIGURA 2-3 Gametogênese anormal. Os esquemas mostram como a não disjunção (falha na separação de um ou mais pares de cromossomos durante a meiose) resulta em distribuição anormal dos cromossomos nos gametas. Embora a não disjunção dos cromossomos sexuais esteja ilustrada, pode ocorrer um defeito semelhante nos autossomos (em qualquer outro cromossomo que não os sexuais). Quando a não disjunção ocorre durante a primeira divisão meiótica da espermatogênese, um espermatócito secundário possui 22 cromossomos autossomos mais um cromossomo X e um Y e o outro espermatócito contém 22 cromossomos autossomos e nenhum cromossomo sexual. Da mesma maneira, a não disjunção durante a oogênese pode originar um oócito com 22 cromossomos autossomos e dois cromossomos X (como mostrado) ou pode resultar em um oócito com 22 cromossomos autossomos e nenhum cromossomo sexual.

Espermatogênese

A espermatogênese é a sequência de eventos pelos quais as espermatogônias (células germinativas primordiais) são transformadas em espermatozoides maduros; esse processo começa na puberdade (Fig. 2-1). As **espermatogônias** permanecem quiescentes nos túbulos seminíferos dos testículos durante os períodos fetal e pós-natal (Fig. 2-12). Elas aumentam em número durante a puberdade. Após várias divisões mitóticas, as espermatogônias crescem e sofrem modificações.

As espermatogônias são transformadas em **espermatócitos primários**, as maiores células germinativas nos túbulos seminíferos dos testículos (Fig. 2-1). Cada espermatócito primário sofre, em seguida, uma divisão reducional – a primeira divisão meiótica – para formar dois **espermatócitos secundários** haploides, que possuem aproximadamente metade do tamanho do espermatócito primário. Em seguida, os espermatócitos secundários sofrem a segunda divisão meiótica para formar quatro **espermátides haploides**, que são aproximadamente a metade do tamanho dos espermatócitos secundários (Fig. 2-1). As espermátides (células em estágio avançado de desenvolvimento) são transformadas gradualmente em quatro **espermatozoides**

maduros pelo processo conhecido como **espermiogênese** (Fig. 2-4). O processo completo, incluindo a espermiogênese, demora cerca de dois meses para acontecer. Quando a espermiogênese é completada, os espermatozoides entram na luz dos túbulos seminíferos.

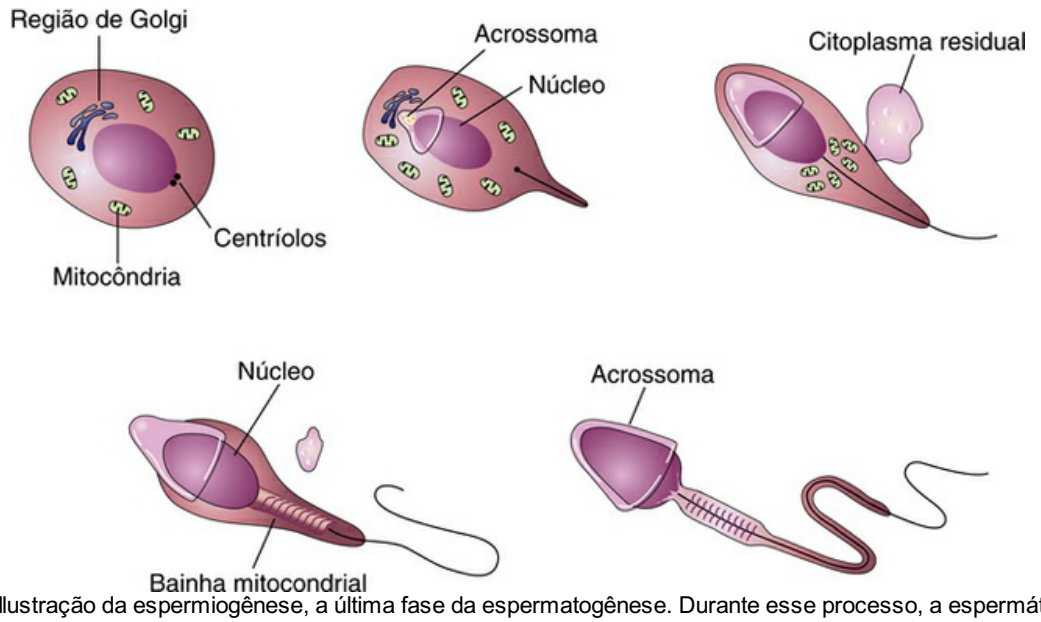


FIGURA 2-4 Ilustração da espermiogênese, a última fase da espermatogênese. Durante esse processo, a espermátide arredondada é transformada em espermatozoide alongado. Note a perda de citoplasma (ver Fig. 2-5*C*), o desenvolvimento da cauda e a formação do acrossoma. A vesícula acrossômica, derivada da região de Golgi da espermátide (primeiro desenho), contém enzimas que são liberadas no início da fecundação para auxiliar a penetração do espermatozoide na *corona radiata* e na zona pelúcida ao redor do oócito secundário.

As **células de Sertoli** revestem os túbulos seminíferos, sustentam e participam da nutrição das células germinativas (espermatozoides/oócito) e estão envolvidas na regulação da espermatogênese. Os espermatozoides são transportados passivamente dos túbulos seminíferos para o epidídimo, onde são armazenados e tornam-se funcionalmente maduros durante a puberdade. O **epidídimo** é um ducto longo e espiralado (Fig. 2-12). No seguimento do epidídimo vem o **ducto deferente**, que transporta os espermatozoides para a uretra (Fig. 2-12).

Os **espermatozoides maduros** são células ativamente móveis, que nadam livremente, constituídos por uma cabeça e uma cauda (Fig. 2-5*A*). O colo do espermatozoide é a junção entre a cabeça e a cauda. A cabeça do espermatozoide forma a maior parte dele e, é onde se localiza o núcleo. Os dois terços anteriores da cabeça são cobertos pelo **acrossoma**, uma organela sacular em forma de capuz que contém várias enzimas (Figs. 2-4 e 2-5*A*). Quando liberadas, as enzimas facilitam a dispersão das células foliculares da *corona radiata* e a penetração do espermatozoide na **zona pelúcida** durante a fecundação (Figs. 2-5*A* e *C*; Figs. 2-13*A* e *B*).

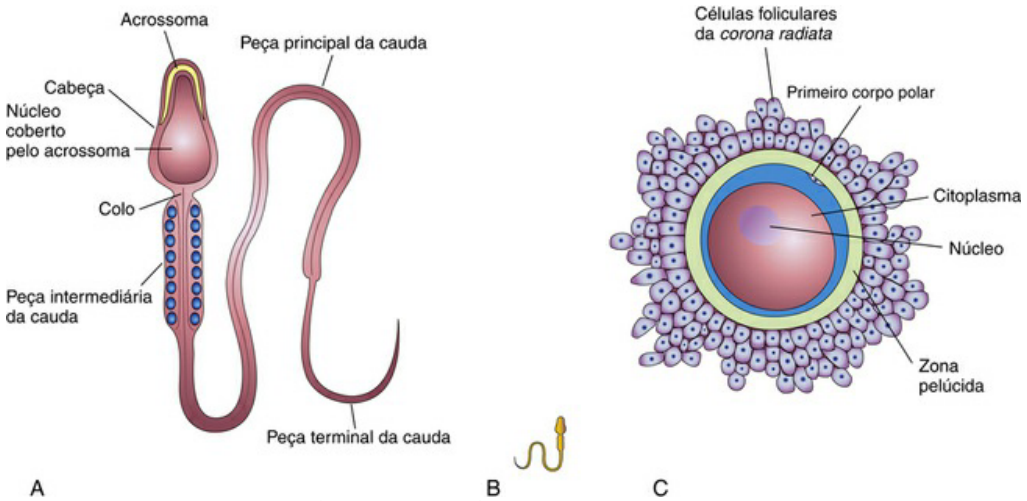


FIGURA 2-5 Gametas masculino e feminino (células sexuais). **A**, As principais partes de um espermatozoide humano (1.250x). A cabeça, composta na maior parte pelo núcleo, está parcialmente coberta pelo acrossoma, uma organela em forma de capuz, que contém enzimas. A cauda do espermatozoide possui três regiões: a peça intermediária, a peça principal e a peça terminal. **B**, Um esquema de um espermatozoide na mesma escala do oócito. **C**, Um esquema de um ovócito secundário humano (200x) circundado pela zona pelúcida e pela *corona radiata*.

A cauda do espermatozoide consiste em três segmentos: a peça intermediária, a peça principal e a peça terminal (Fig. 2-5*A*). A cauda fornece ao espermatozoide a motilidade que auxilia o seu deslocamento até o local da fecundação. A peça intermediária da cauda contém **mitocôndrias** que fornecem o trifosfato de adenosina (ATP), necessário para fornecer energia requerida para a motilidade do espermatozoide.

Muitos genes e fatores moleculares estão envolvidos na espermatogênese. Por exemplo, estudos recentes indicam que proteínas da *família Bcl-2* estão envolvidas na maturação das células germinativas, assim como na sua sobrevivência em diferentes estágios. No nível molecular, os genes *HOX* influenciam a dinâmica dos microtúbulos, o formato da cabeça e a formação da cauda dos espermatozoides. Para a espermatogênese normal, o cromossomo Y é essencial, uma vez que microdeleções resultam em espermatogênese deficiente ou infertilidade.

Oogênese

A oogênese é a sequência de eventos pelos quais as **oogônias** (células germinativas primordiais) são transformadas em oócitos maduros. Todas as oogônias se desenvolvem em oócitos primários antes do nascimento; nenhuma oogônia de desenvolve após o nascimento. A oogênese continua até a **menopausa**, que é a interrupção permanente do ciclo menstrual (Figs. 2-7 e 2-11).

Maturação Pré-natal dos Oócitos

Durante a vida fetal inicial, as oogônias proliferam por **mitose** (duplicação das células), um tipo especial de divisão celular (Fig. 2-2). As **oogônias** (células sexuais primordiais) crescem e se tornam os **oócitos primários** antes do nascimento; por essa razão, as oogônias não aparecem nas Figuras 2-1 e 2-3. Assim que o oócito primário se forma, células do tecido conjuntivo o circundam e formam uma única camada de **células** achatadas, as **células foliculares** (Fig. 2-8). O oócito primário circundado por essa camada de células foliculares, constitui o **folículo primário** (Fig. 2-9*A*). Conforme o oócito primário cresce durante a puberdade, as células foliculares se tornam cúbicas e depois cilíndricas, formando, assim, o **folículo primário (**Fig. 2-1).

O oócito primário é logo envolvido por um material glicoproteico acelular e amorfo, a **zona pelúcida** (Figs. 2-8 e 2-9*B*). A microscopia eletrônica de varredura da superfície da zona pelúcida revela um aspecto regular de trama com fenestrações intrincadas. Os oócitos primários iniciam a primeira divisão meiótica antes do nascimento (Fig. 2-3), mas o término da **prófase** (Fig. 2-2*A* a *D*) não ocorre até a adolescência (começando com a puberdade). As células foliculares que envolvem o oócito primário secretam uma substância, conhecida como **inibidor da maturação do oócito**, que mantém estacionado o processo meiótico do oócito.

Maturação Pós-natal dos Oócitos

Esta etapa se inicia na puberdade, quando geralmente um folículo ovariano amadurece a cada mês e ocorre a **ovulação** (liberação do oócito do folículo ovariano) (Fig. 2-7), exceto quando contraceptivos orais são utilizados. A longa duração da primeira divisão meiótica (até 45 anos) pode ser responsável, em parte, pela alta frequência de **erros meióticos**, tais como a não disjunção (falha na separação das cromátides irmãs de um cromossomo), que ocorre com o aumento da idade materna. Os **oócitos primários** na prófase suspensa (dictióteno) são vulneráveis aos agentes ambientais como a radiação.

Nenhum oócito primário se forma após o nascimento, o que contrasta com a produção contínua de espermatócitos primários (Fig. 2-3). Os oócitos primários permanecem em repouso nos folículos ovarianos até a puberdade (Fig. 2-8). Quando um folículo matura, o oócito primário aumenta de tamanho e, imediatamente, antes da ovulação, completa a primeira divisão meiótica para dar origem ao **oócito secundário** e ao primeiro corpo polar (Fig. 2-10*A* e *B*). Diferentemente do estágio correspondente na espermatogênese, a divisão do citoplasma é desigual. O oócito secundário recebe quase todo o citoplasma (Fig. 2-1) e o **primeiro corpo polar** recebe muito pouco. O corpo polar é uma célula minúscula destinada à degeneração.

Na ovulação, o núcleo do oócito secundário inicia a segunda divisão meiótica, mas ela progride somente até a metáfase (Fig. 2-2*E*), quando a divisão é interrompida. Se um espermatozoide penetra o oócito secundário, a segunda divisão meiótica é completada, e a maior parte do citoplasma é novamente mantida em uma célula: o oócito fecundado (Fig. 2-1). A outra célula, o **segundo corpo polar**, também é formada e irá se degenerar. Assim que os corpos polares são expelidos, a maturação do oócito está completa.

Existem cerca de 2 milhões de oócitos primários nos ovários de uma menina recém-nascida, mas a maioria deles se degeneram durante a infância, de modo que na adolescência restam não mais que 40.000 oócitos primários. Destes, somente cerca de 400 se tornam oócitos secundários e são liberados na ovulação durante o período reprodutivo. Somente alguns desses oócitos, se algum, tornam-se maduros e são fecundados. O número de oócitos liberados é bastante reduzido em mulheres que tomam contraceptivos orais porque os hormônios contidos neles impedem a ovulação.

Comparação dos gametas

Os gametas (oócitos/espermatozoides) são **células haploides** (possuem metade do número cromossômico) que podem sofrer **cariogamia** (fusão dos núcleos de duas células sexuais). O oócito é uma célula grande quando comparada ao espermatozoide e é imóvel, enquanto o espermatozoide é microscópico e altamente móvel (Fig. 2-5*A*). O oócito é envolvido pela **zona pelúcida** e por uma camada de células foliculares, a **corona radiata** (Fig. 2-5*C*).

Com relação à **constituição dos cromossomos sexuais**, *existem dois tipos de espermatozoides normais:* 23,X e 23,Y; enquanto existe somente um tipo de oócito secundário: 23,X (Fig. 2-1). Por convenção, o número 23 é seguido por uma vírgula e X ou Y para indicar a constituição do cromossomo sexual; por exemplo, 23,X significa que há 23 cromossomos no complemento, consistindo em 22 autossomos e um cromossomo sexual (X, nesse caso). A diferença no complemento do cromossomo sexual dos espermatozoides forma a base da determinação sexual primária.

Gametas anormais

A idade biológica materna considerada ideal para a reprodução é geralmente entre 18 e 35 anos. A probabilidade de anomalias cromossômicas no embrião aumenta gradualmente com o avanço da idade materna. Em mães mais velhas, há um risco maior de ocorrência de síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21) ou de outra forma de trissomia na criança (Capítulo 20). A probabilidade de uma mutação genética recente (alteração do DNA) também aumenta com a idade. Quanto mais velhos forem os pais no momento da concepção, maior a probabilidade de eles terem acumulado mutações que podem ser herdadas pelo embrião.

Durante a gametogênese, algumas vezes, os cromossomos homólogos não se separam. Esse é um processo patológico chamado de **não disjunção**. Como resultado desse processo alguns gametas possuem 24 cromossomos e outros apenas 22 (Fig. 2-3). Se um gameta com 24 cromossomos se une a um gameta normal com 23 cromossomos durante a fecundação, será formado um zigoto com 47 cromossomos (Capítulo 20, Fig. 20-2). Essa condição é chamada **trissomia** devido à presença de três representantes de um cromossomo em particular, em vez de dois como é o comum. Se um gameta com apenas 22 cromossomos se une com um gameta normal, é formado um zigoto com 45 cromossomos. Essa condição é denominada **monossomia,** pois

apenas um representante de um determinado par de cromossomos está presente. Para uma descrição das condições clínicas associadas às desordens numéricas dos cromossomos, consulte o Capítulo 20.

Mais de 10% dos espermatozoides ejaculados são grosseiramente anormais (p. ex., com duas cabeças), mas acredita-se que esses espermatozoides anormais não fecundem oócitos devido à falta de motilidade normal. A maioria dos espermatozoides morfologicamente anormais é incapaz de passar através do muco do colo uterino. A medida de progressão é uma informação subjetiva da qualidade do movimento do espermatozoide. Acredita-se que tais espermatozoides não afetem a fertilidade a menos que seu número exceda 20%. Embora alguns oócitos apresentem dois ou três núcleos, essas células morrem antes de alcançarem a maturidade. Do mesmo modo, alguns folículos ovarianos podem conter dois ou mais oócitos, mas esse fenômeno é raro.

Útero, tubas uterinas e ovários

Uma breve discussão da estrutura do útero, das tubas uterinas e dos ovários é apresentada como base para o entendimento dos ciclos reprodutivos e da implantação do blastocisto (Figs. 2-6, 2-7 e 2-19).

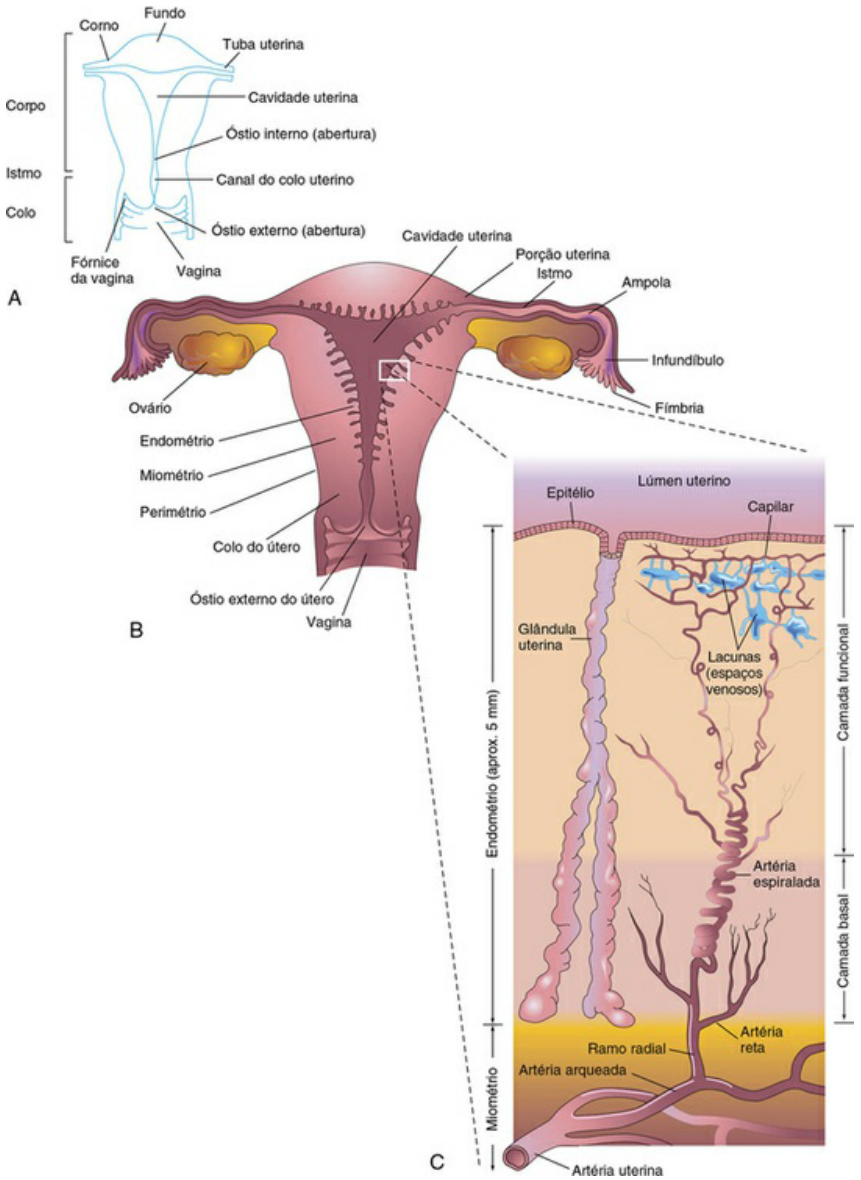


FIGURA 2-6 **A**, Regiões do útero e da vagina. **B**, Esquema de uma secção frontal do útero, das tubas uterinas e da vagina. Os ovários também são mostrados. **C**, Aumento da área destacada em **B**. A camada funcional do endométrio é destacada durante a menstruação.

Útero

O útero é um órgão muscular com formato de pera e paredes espessas, medindo 7 a 8 cm de comprimento, 5 a 7 cm de largura na sua porção superior, e 2 a 3 cm de espessura da parede. Ele é formado por duas porções principais (Fig. 2-6*A* e *B*): o **corpo**, que compreende os dois terços superiores, e o **colo,** o terço inferior com aspecto cilíndrico.

O **corpo do útero** estreita-se desde o **fundo**, a porção superior arredondada do corpo, até o **istmo**, a região estreita de 1 cm de comprimento entre o corpo e o colo (Fig. 2-6*A*). O **colo do útero** é a porção terminal vaginal, de formato cilíndrico. O lúmen do colo, o canal do **colo uterino**, possui uma abertura estreita em cada extremidade. O **óstio interno** comunica-se com a cavidade do corpo uterino, o **óstio externo** comunica-se com a vagina (Fig. 2-6*A* e *B*).

As paredes do corpo do útero são constituídas por três camadas:

- O perimétrio; a fina camada externa.
- O miométrio; a espessa camada de músculo liso.
- O endométrio; a fina camada interna.

O **perimétrio** é uma camada peritoneal firmemente aderida ao **miométrio** (Fig. 2-6*B*). Durante a fase lútea (secretora) do ciclo menstrual, distinguem-se, microscopicamente, três camadas do endométrio (Fig. 2-6*C*).

- Uma fina **camada compacta** formada de tecido conjuntivo disposto densamente em torno dos colos das glândulas uterinas.
- Uma espessa **camada esponjosa** composta de tecido conjuntivo edematoso (com grande quantidade de fluido), formada pelas porções tortuosas e dilatadas das glândulas uterinas.
- Uma delgada **camada basal**, formada pelo fundo cego das glândulas uterinas.
- No pico do desenvolvimento, o **endométrio** tem 4 a 5 mm de espessura (Fig. 2-6*B* e *C*). A camada basal do endométrio possui seu próprio suprimento sanguíneo e não se desintegra durante a **menstruação** (Fig. 2-7). As camadas compacta e esponjosa, conhecidas coletivamente como *camada funcional*, desintegram-se e descamam durante a menstruação e após o **parto**.

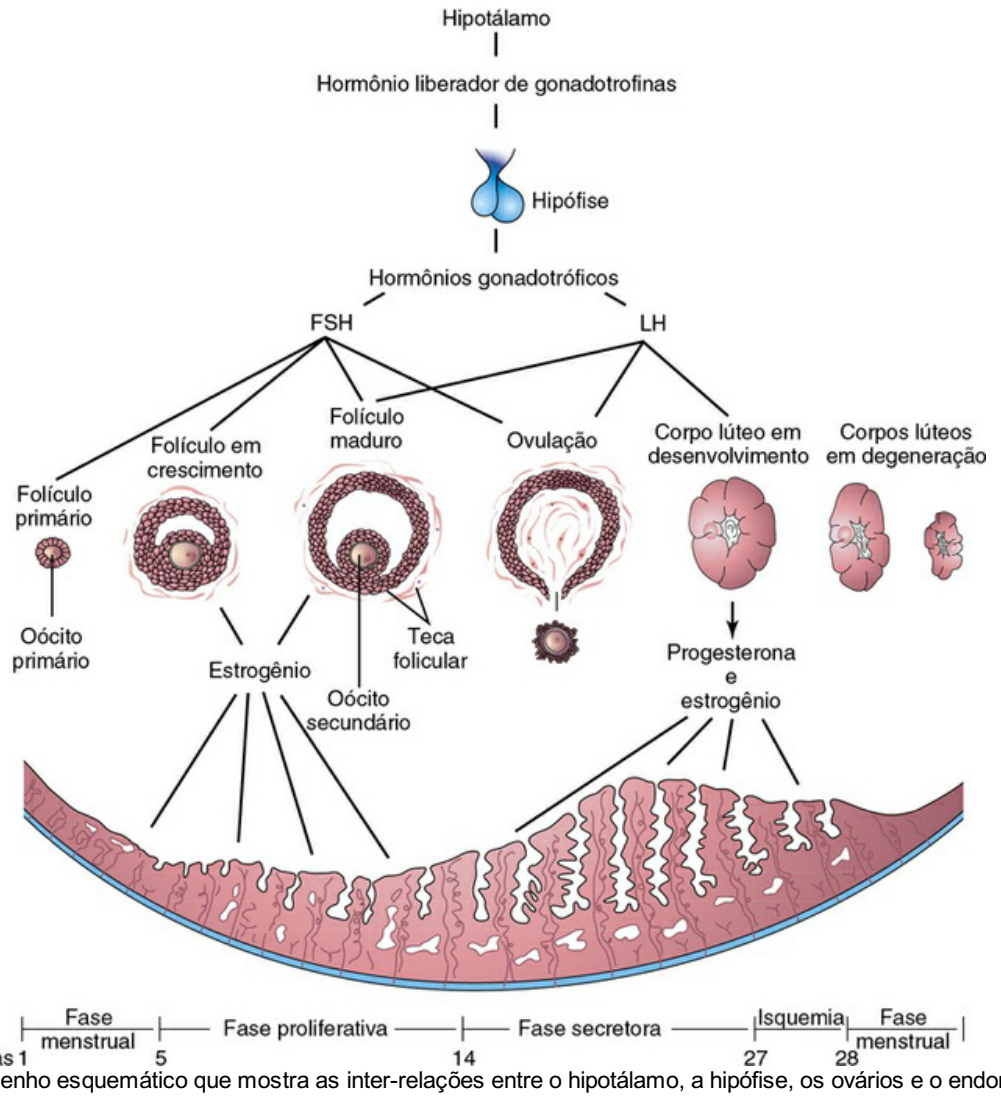


FIGURA2-7 Desenho esquemático que mostra as inter-relações entre o hipotálamo, a hipófise, os ovários e o endométrio. São mostrados um ciclo menstrual completo e o inicio de outro. As mudanças nos ovários, o *ciclo ovariano*, são induzidas pelos hormônios gonadotróficos (hormônio folículo-estimulante – FSH e hormônio luteinizante – LH). Os hormônios dos ovários (estrogênio e progesterona) promovem as mudanças cíclicas na estrutura e na função do endométrio, o *ciclo menstrual*. Portanto, a atividade cíclica do ovário está intimamente ligada às mudanças no útero. Os ciclos ovarianos estão sob controle endócrino rítmico da hipófise, que por sua vez é controlada pelo hormônio liberador de gonadotrofinas produzido pelas células neurossecretoras do hipotálamo.

Tubas Uterinas

As **tubas uterinas,** com aproximadamente 10 cm de comprimento e 1 cm de diâmetro, estendem-se lateralmente a partir dos cornos uterinos (Fig. 2-6*A* a *B*). Cada tuba se abre na sua porção distal dentro da cavidade peritoneal. Para fins descritivos, a tuba uterina é dividida em quatro porções: **infundíbulo**, **ampola**, **istmo** e **porção uterina** (Fig. 2-6*B*). Uma das tubas conduz um oócito de um dos ovários; as tubas também conduzem os espermatozoides que entram pelo útero para alcançar o local de fecundação, na **ampola** (Figs. 2-6*B* e 2-20). A tuba uterina também conduz o zigoto em clivagem para a cavidade uterina.

Ovários

Os **ovários** são glândulas reprodutivas em formato de amêndoa, localizados próximos às paredes pélvicas laterais, de cada lado do útero. Os ovários produzem os oócitos (Fig. 2-6*B*); estrogênio e progesterona, os hormônios responsáveis pelo desenvolvimento das características sexuais secundárias e pela regulação da gestação.

Ciclos reprodutivos femininos

Iniciando-se na puberdade (10 a 13 anos de idade), as mulheres passam por ciclos reprodutivos (ciclos sexuais),

que envolvem a atividade do **hipotálamo** do encéfalo, da glândula hipófise, dos ovários, do útero, das tubas uterinas, da vagina e das glândulas mamárias (Fig. 2-7). Esses ciclos mensais preparam o sistema genital para a gestação.

O *hormônio liberador de gonadotrofina* é sintetizado pelas células neurossecretoras do hipotálamo. Esse hormônio é transportado pela rede de capilares da **circulação porta hipofisária** (sistema porta hipofisário), para o lobo anterior da glândula hipófise. O hormônio estimula a liberação de dois hormônios hipofisários produzidos por essa glândula e que atuam nos ovários:

- O **hormônio folículo-estimulante** (FSH) estimula o desenvolvimento dos folículos ovarianos e a produção de estrogênio pelas células foliculares.
- O **hormônio luteinizante** (LH) age como um "disparador" da ovulação (liberação do oócito secundário) e estimula as células foliculares e o corpo lúteo a produzirem progesterona.
- Esses hormônios também induzem o crescimento dos folículos ovarianos e do endométrio.

Ciclo ovariano

O FSH e o LH produzem mudanças cíclicas nos ovários – o **ciclo ovariano** (Fig. 2-7) – o desenvolvimento dos folículos (Fig. 2-8), a **ovulação** (liberação de um oócito de um folículo maduro) e a **formação do corpo lúteo**. Durante cada ciclo, o FSH estimula o desenvolvimento de vários folículos primários em 5 a 12 folículos primários (Fig. 2-9*A*); entretanto, somente um folículo primário normalmente chega ao estágio de **folículo maduro** e se rompe na superfície ovariana, expelindo seu oócito (Fig. 2-10).

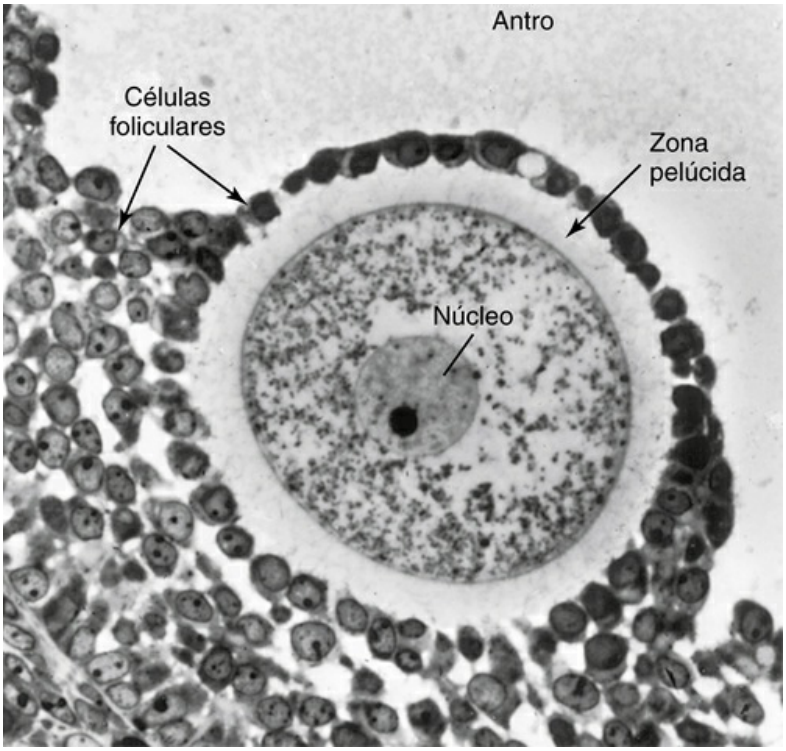


FIGURA 2-8 Fotomicrografia de um oócito primário humano em um folículo secundário, envolvido pela zona pelúcida e pelas células foliculares. O acúmulo de tecido, o *cumulus oophorus*, se projeta para o antro. (De Bloom W, Fawcett DW: *A textbook of histology,* 10th ed, Philadelphia, 1975, Saunders. Cortesia de L. Zamboni.)

Desenvolvimento Folicular

O desenvolvimento de um folículo ovariano (Figs. 2-8 e 2-9) é caracterizado por:

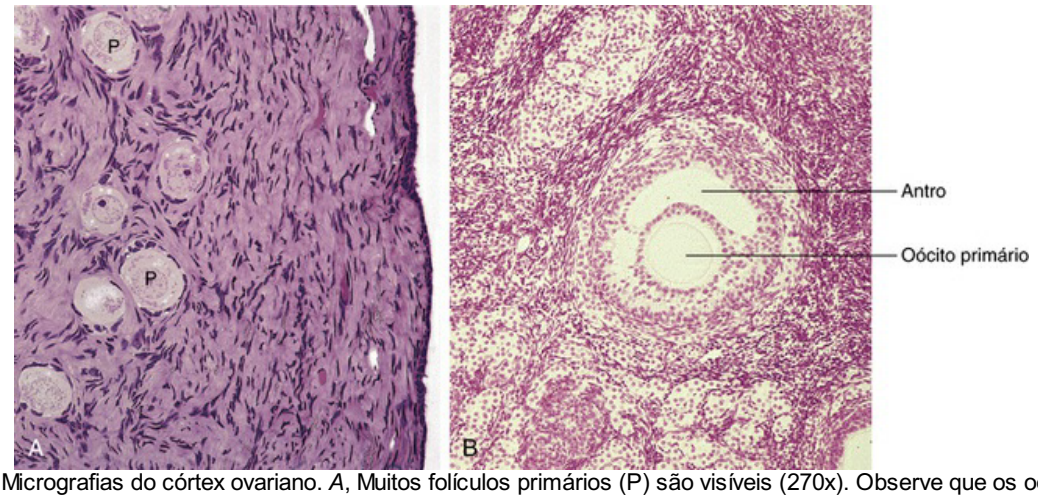


FIGURA 2-9 Micrografias do córtex ovariano. *A*, Muitos folículos primários (P) são visíveis (270x). Observe que os oócitos primários estão envolvidos pelas células foliculares. *B*, folículo ovariano secundário. O oócito é envolvido pelas células granulosas do *cumulus oophorus* (132x). O antro pode ser nitidamente observado. (De Gartner LP, Hiatt JL: *Color textbook of histology*, 2nd ed, Philadelphia, 2001, Saunders.)

- Crescimento e diferenciação de um oócito primário.
- Proliferação das células foliculares.
- Formação da zona pelúcida.
- Desenvolvimento das tecas foliculares.

Conforme o **folículo primário** aumenta de tamanho, o tecido conjuntivo ao redor se organiza como uma cápsula, a **teca folicular** (Fig. 2-7). Essa teca logo se diferencia em duas camadas, uma camada vascular e glandular interna, a **teca interna**, e uma camada capsular, a **teca externa**. Acredita-se que as células tecais produzam **fatores angiogênicos** que estimulam o crescimento de vasos sanguíneos na teca interna, fornecendo, assim, nutrientes para o desenvolvimento folicular. As células foliculares se dividem ativamente, formando uma camada estratificada ao redor do oócito (Fig. 2-9*B*). O folículo ovariano logo se torna oval e o oócito assume uma posição excêntrica. Subsequentemente, surgem em torno das células foliculares espaços preenchidos por líquido, os quais coalescem para formar uma única e grande cavidade, o **antro**, que armazena o **líquido folicular** (Figs. 2-8 e 2-9*B*). Após a formação do antro, o folículo ovariano é denominado de vesicular ou **folículo secundário**.

O oócito primário é deslocado para um lado do folículo, onde é envolvido por acúmulo de células foliculares, o ***cumulus oophorus***, que se projeta para o antro (Fig. 2-9). O folículo continua a crescer até estar maduro e produz uma dilatação (estigma folicular) na superfície ovariana (Fig. 2-10*A*).

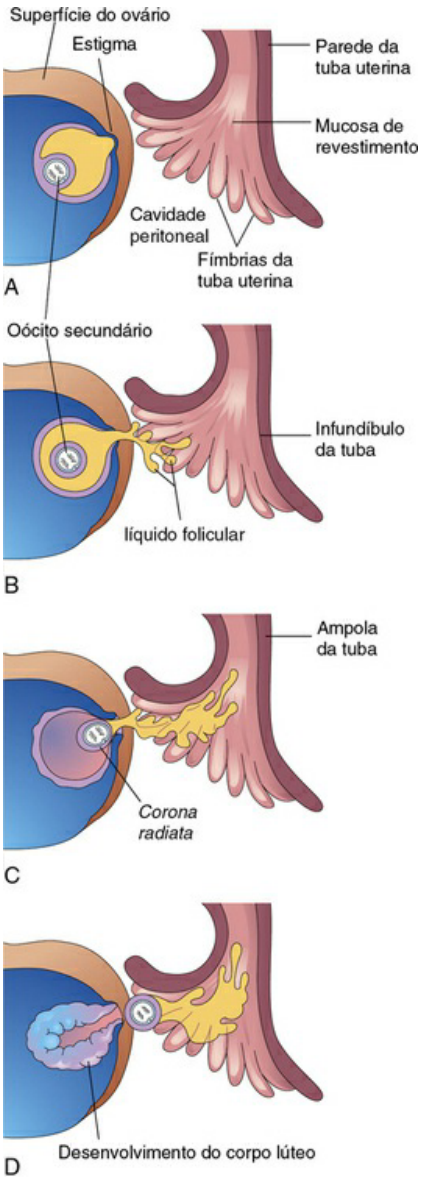


FIGURA 2-10 **A-D**, Ilustrações da ovulação. Note que as fímbrias do infundíbulo da tuba uterina estão bem próximas do ovário. As fímbrias digitiformes se movem para frente e para trás e "varrem" o oócito para o infundíbulo. Quando o estigma (dilatação) se rompe, o oócito secundário é expelido do folículo ovariano junto com o líquido folicular. Após a ovulação, a parede do folículo colapsa e se torna pregueada. O folículo é transformado em uma estrutura glandular, o corpo lúteo.

O desenvolvimento inicial dos folículos ovarianos é estimulado pelo FSH, mas os estágios finais da maturação necessitam também do LH. Os folículos em desenvolvimento produzem **estrogênio**, o hormônio que regula o desenvolvimento e o funcionamento dos órgãos genitais. A teca interna vascular produz um fluido folicular e algum estrogênio (Fig. 2-10*B*). Suas células também secretam androgênios que passam para as células foliculares (Fig. 2-8), as quais os convertem em estrogênio. Certa quantidade de estrogênio também é produzida por grupos dispersos de células estromais secretoras, conhecidas coletivamente como **glândula intersticial do ovário**.

Ovulação

Por volta da metade do ciclo ovariano, o folículo ovariano, sob influência do FSH e do LH, sofre um repentino **surto de crescimento**, produzindo uma dilatação cística ou uma saliência na superfície ovariana. Um pequeno ponto avascular, o **estigma**, logo aparece nessa saliência (Fig. 2-10*A*). Antes da ovulação, o oócito secundário e algumas células do *cumulus oophorus* se desprendem do interior do folículo distendido (Fig. 2-10*B*).

A ovulação é disparada por uma **onda de produção de LH** (Fig. 2-11). Normalmente, a ovulação acontece de 12 a 24 horas após o pico de LH. A elevação nos níveis de LH, induzida pela alta concentração de estrogênio no sangue, parece causar a tumefação do estigma, formando uma vesícula (Fig. 2-10*A*). O estigma logo se rompe expelindo o oócito secundário junto com o líquido folicular (Fig. 2-10*B* e *D*). A expulsão do oócito é o resultado da pressão intrafolicular e possivelmente da contração da musculatura lisa da teca externa (capsular),

estimulada pelas prostaglandinas.

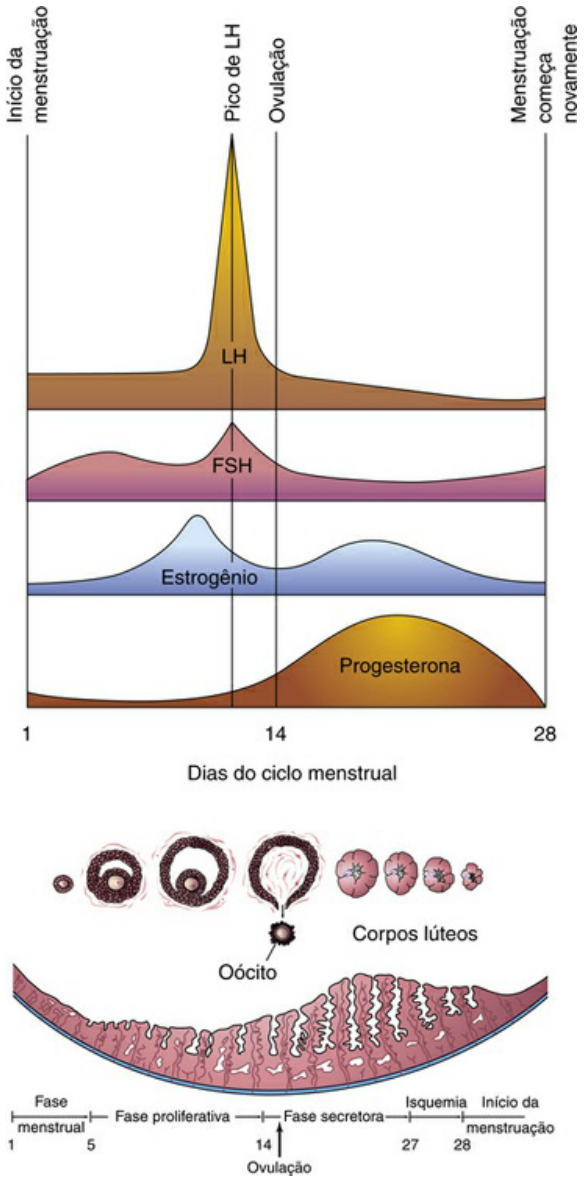


FIGURA 2-11 Esquema ilustrando os níveis sanguíneos de vários hormônios durante o ciclo menstrual. O hormônio folículo-estimulante (FSH) estimula o desenvolvimento dos folículos ovarianos e a produção de estrogênio. O nível de estrogênio aumenta e alcança um pico imediatamente antes da onda de hormônio luteinizante (LH). A ovulação ocorre normalmente 24 a 36 horas após a onda de LH. Se não ocorrer a fecundação, os níveis sanguíneos de estrogênio e progesterona circulantes caem. Essa queda hormonal causa a regressão do endométrio e o início da menstruação.

As *proteínas quinases mitógeno-ativadas 3 e 1 (MAPK 3/1), também conhecidas como quinases 1 e 2 reguladas por sinal extracelular (ERK1/2) nas células foliculares ovarianas, parecem regular as vias de sinalização que controlam a ovulação. A plasmina e as metaloproteases da matriz também parecem exercer papel no controle da ruptura do folículo*. O oócito secundário expelido está circundado pela **zona pelúcida** (Fig. 2-8) e uma ou mais camadas de células foliculares, organizadas radialmente como uma ***corona radiata*** (Fig. 2-10*C*), formando o complexo oócito-*cumulus*. Os altos níveis de LH também parecem ser responsáveis por induzir o término da primeira divisão meiótica do oócito primário. Portanto, os folículos ovarianos maduros contêm oócitos secundários (Fig. 2-10*A* e *B*). A zona pelúcida (Fig. 2-8) é composta por três glicoproteínas (ZPA, ZPB, e ZPC), que normalmente formam uma rede de filamentos com múltiplos poros. A ligação do espermatozoide com a zona pelúcida (interação espermatozoide-oócito) é um evento complexo e crítico durante a fecundação (Fig. 2-13*A* e *B*).

Corpo Lúteo

Logo após a ovulação, as paredes do folículo ovariano e da teca folicular colapsam e se tornam pregueadas (Fig. 2-10*D*). Sob a influência do LH, elas formam uma estrutura glandular, o **corpo lúteo**, que secreta

progesterona e alguma quantidade de estrogênio, o que leva as glândulas endometriais a secretarem e, assim, o endométrio se prepara para a implantação do blastocisto (Figs. 2-7 e 2-10).

Se o oócito é fecundado, o corpo lúteo cresce e forma o **corpo lúteo gestacional** e aumenta a produção de hormônios. A degeneração do corpo lúteo é impedida pela ação da **gonadotrofina coriônica humana**, um hormônio secretado pelo sinciciotrofoblasto do blastocisto (Fig. 2-19*B*). O corpo lúteo gestacional permanece funcionalmente ativo durante as primeiras 20 semanas de gestação. Nesse momento, a placenta assume a produção de estrogênio e de progesterona necessária para a manutenção da gestação (veja Capítulo 7).

Se o oócito não é fecundado, o corpo lúteo involui e se degenera 10 a 12 dias após a ovulação (Fig. 2-7). Ele é, então, chamado **corpo lúteo menstrual**. O corpo lúteo, em seguida, se torna uma cicatriz branca no tecido ovariano, denominada **corpo albicans**. Os ciclos ovarianos cessam na **menopausa**, a suspensão permanente da menstruação devido à falência dos ovários. A menopausa normalmente ocorre entre os 48 e os 55 anos de idade. As alterações endócrinas, somáticas (corporais) e psicológicas que ocorrem ao término do período reprodutivo são denominadas de **climatéricas**.

Mittelschmerz e ovulação

Em algumas mulheres, uma dor abdominal de intensidade variável chamada mittelschmerz (da língua alemã, *mittel*, meio + *schmerz*, dor), acompanha a ovulação. Nesses casos, a ovulação causa sangramento leve no interior da cavidade abdominal, que resulta em dor súbita e constante na região inferolateral do abdome. Essa dor pode ser usada como um indicador secundário da ovulação, mas existem indicadores primários melhores, como a temperatura corporal basal.

Anovulação

Algumas mulheres não ovulam (suspensão da ovulação ou anovulação) devido a uma liberação inadequada de gonadotrofina. Em algumas dessas mulheres, a ovulação pode ser induzida pela administração de gonadotrofinas ou de um agente ovulatório, como o citrato de clomifeno. Essa substância estimula a liberação de gonadotrofinas da hipófise (FSH e LH), resultando na maturação de vários folículos ovarianos e múltiplas ovulações. A incidência de gravidez múltipla aumenta significativamente quando a ovulação é induzida. Raramente mais de sete embriões sobrevivem.

Ciclo menstrual

O ciclo menstrual é o período durante o qual o oócito amadurece, é ovulado e entra na tuba uterina. Os hormônios produzidos pelos folículos ovarianos e pelos corpos lúteos (estrogênio e progesterona) produzem mudanças cíclicas no endométrio (Fig. 2-11). Essas mudanças mensais na camada interna do útero constituem o **ciclo endometrial**, mais comumente chamado de **ciclo (período) menstrual,** porque a menstruação (fluxo sanguíneo do útero) é evidente.

O endométrio é um "espelho" do ciclo ovariano porque ele responde de maneira consistente às flutuações de concentrações de hormônios gonadotróficos e ovarianos (Fig. 2-7 e 2-11). O tempo médio do ciclo menstrual é de 28 dias, sendo o primeiro dia do ciclo determinado quando se inicia o fluxo menstrual. Os ciclos menstruais normalmente variam em extensão por vários dias. Em 90% das mulheres, a duração do ciclo varia entre 23 e 35 dias. Quase todas essas variações resultam de alterações na duração da fase proliferativa do ciclo menstrual.

Ciclos menstruais anovulatórios

O ciclo menstrual típico, ilustrado na Figura 2-11, nem sempre acontece porque o ovário pode não produzir um folículo maduro e a ovulação não ocorre. Nos ciclos anovulatórios, as mudanças endometriais são mínimas; o endométrio proliferativo se desenvolve da forma usual, mas não ocorre ovulação nem formação do corpo lúteo. Consequentemente, o endométrio não progride para a fase secretora (lútea); permanece na fase proliferativa até o início da menstruação. Os ciclos anovulatórios podem ser resultado de uma hipofunção ovariana. O estrogênio, com ou sem progesterona, presente em contraceptivos orais (pílulas de controle de natalidade) agem no hipotálamo e na hipófise, inibindo a secreção do hormônio liberador de gonadotrofina, do FSH e do LH, essenciais para que ocorra a ovulação.

Fases do Ciclo Menstrual

As alterações nos níveis de estrogênio e progesterona causam mudanças cíclicas na estrutura do sistema genital feminino, notadamente no endométrio. O ciclo menstrual é um processo contínuo; cada fase passa gradualmente para a fase seguinte (Fig. 2-11).

Fase Menstrual

A camada funcional da parede uterina (Fig. 2-6) desintegra-se e é expelida no fluxo menstrual ou **menstruação** (sangramento mensal), que normalmente dura 4 a 5 dias. O sangue descartado pela vagina está misturado a pequenos fragmentos de tecido endometrial. Após a menstruação, o endométrio erodido fica delgado (Fig. 2-11).

Fase Proliferativa

Esta fase, que dura aproximadamente 9 dias, coincide com o crescimento dos folículos ovarianos e é controlada pelo estrogênio secretado pelos folículos. Nesta fase de reparo e proliferação ocorre um aumento de duas a três vezes na espessura do endométrio e no seu conteúdo de água (Fig. 2-11). No início desta fase, a superfície do epitélio se refaz e recobre o endométrio. As glândulas aumentam em número e comprimento e as artérias espiraladas se alongam (Fig. 2-6).

Fase Secretora

A fase secretora ou fase lútea, dura aproximadamente 13 dias e coincide com a formação, o funcionamento e o crescimento do corpo lúteo. A progesterona produzida pelo corpo lúteo estimula o epitélio glandular a secretar um material rico em glicogênio. As glândulas se tornam grandes, tortuosas e saculares, e o endométrio se espessa devido à influência da progesterona e do estrogênio produzidos pelo corpo lúteo (Figs. 2-7 e 2-11) e também por causa do aumento de fluido no tecido conjuntivo. Conforme as **artérias espiraladas** crescem na camada compacta superficial, elas se tornam mais tortuosas (Fig. 2-6*C*). A rede venosa torna-se mais complexa e ocorre o desenvolvimento de grandes **lacunas** (espaços venosos). As anastomoses arteriovenosas são características importantes desse estágio.

Se a fecundação não ocorrer:

- O corpo lúteo se degenera.
- Os níveis de estrogênio e progesterona diminuem e o endométrio secretor entra na fase isquêmica.
- Ocorre a menstruação (Fig. 2-7).

Fase Isquêmica

A fase isquêmica ocorre quando o oócito não é fecundado; as artérias espiraladas se contraem (Fig. 2-6*C*), dando ao endométrio uma aparência pálida. Essa constrição é resultado da diminuição da secreção de hormônios, principalmente a progesterona, devido à degradação do corpo lúteo (Fig. 2-11). Além das alterações vasculares, a queda hormonal provoca a parada da secreção glandular, a perda de fluido intersticial e um importante adelgaçamento do endométrio. No fim da fase isquêmica, as artérias espiraladas se contraem por longos períodos, isso provoca **estase venosa** (congestão e diminuição da circulação venosa) e **necrose isquêmica** (morte) dos tecidos superficiais. Finalmente, ocorre a ruptura das paredes dos vasos lesionados e o sangue penetra o tecido conjuntivo adjacente. Pequenas lacunas de sangue se formam e se rompem na superfície endometrial, resultando em sangramento para a cavidade uterina e através da vagina. À medida que pequenos fragmentos de endométrio se destacam e caem dentro da cavidade uterina, as extremidades das artérias sangram para a cavidade, levando à perda de 20 a 80 mL de sangue. Por fim, 3 a 5 dias depois, toda a camada compacta e a maior parte da camada esponjosa do endométrio são eliminadas na **menstruação** (Fig. 2-11). Os remanescentes das camadas esponjosa e basal permanecem para que se regenerem durante a fase proliferativa subsequente do endométrio. Torna-se óbvio, por meio das descrições anteriores, que a atividade hormonal cíclica do ovário está intimamente ligada às mudanças histológicas do endométrio.

Se a fecundação ocorrer:

- Inicia-se a clivagem do zigoto e a blastogênese (formação do blastocisto).
- O blastocisto começa a implantar-se no endométrio aproximadamente no sexto dia da fase lútea (Fig. 2-19).
- A gonadotrofina coriônica humana, um hormônio produzido pelo sinciciotrofoblasto (Fig. 2-19*B*), mantém o

corpo lúteo secretando estrogênio e progesterona.
- A fase lútea prossegue e a menstruação não ocorre.

Gestação

Se ocorrer gestação, os ciclos menstruais cessam e o endométrio passa para a fase gravídica. Com o término da gestação, os ciclos ovariano e menstrual voltam a funcionar após um período variável (normalmente de 6 a 10 semanas se a mulher não estiver amamentando). Exceto durante a gestação, os ciclos reprodutivos normais prosseguem até a menopausa.

Transporte de gametas

Transporte do Oócito

Na ovulação, o oócito secundário é expelido do folículo ovariano junto com fluido folicular (Fig. 2-10*C* e *D*). Durante a ovulação, as extremidades fimbriadas da tuba uterina aproximam-se intimamente do ovário. Os processos digitiformes da tuba, as **fímbrias**, movem-se para frente e para trás do ovário. A ação de varredura das fímbrias e a corrente de fluido produzida pelos cílios (extensões móveis) das células da mucosa das fímbrias "varrem" o oócito secundário para o **infundíbulo** afunilado da tuba uterina (Fig. 2-10*B*). O oócito passa então para a **ampola** da tuba uterina (Fig. 2-10*C*), principalmente como resultado da **peristalse** (movimentos da parede da tuba caracterizados pela contração e relaxamento alternados) que conduz o oócito na direção do útero.

Transporte dos Espermatozoides

A ejaculação reflexa do sêmen pode ser dividida em duas fases:
- **Emissão:** o sêmen é enviado para a porção prostática da uretra pelos ductos ejaculatórios após a peristalse (movimentos peristálticos) dos ductos deferentes (Fig. 2-12); a emissão é uma resposta autônoma simpática.

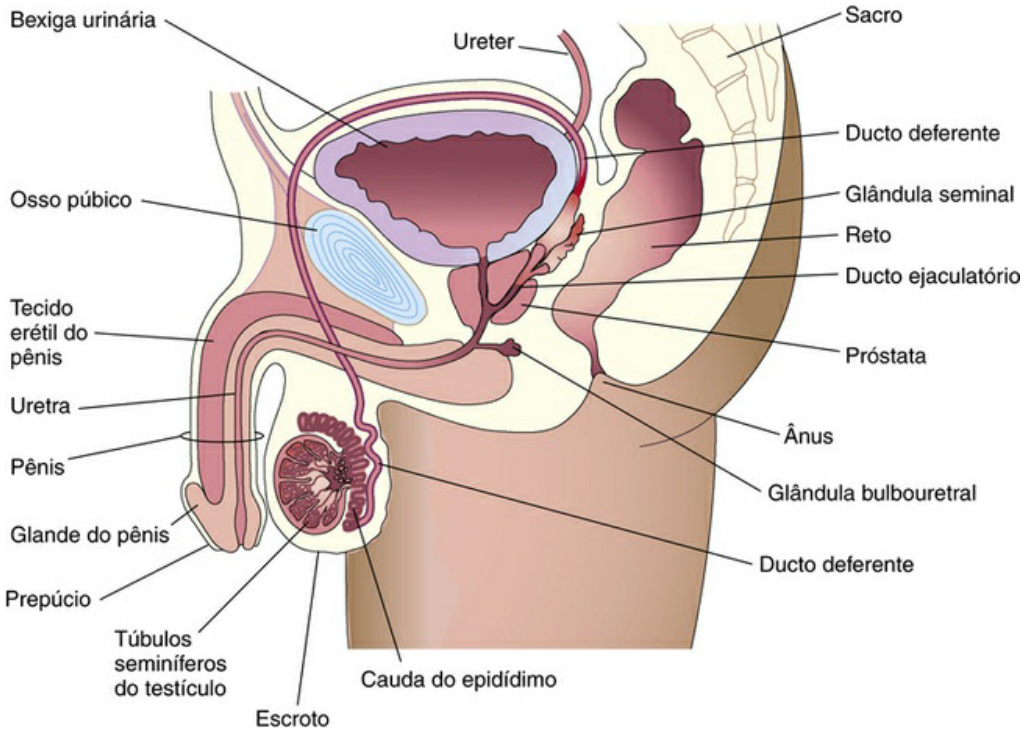


FIGURA 2-12 Secção sagital da pelve masculina mostrando as estruturas do sistema genital masculino.

- **Ejaculação**: o sêmen é expelido da uretra através do óstio uretral externo; isso é resultado do fechamento do esfíncter vesical no colo da bexiga, da contração do músculo uretral e da contração dos músculos bulboesponjosos.

Os espermatozoides são rapidamente transportados do epidídimo para a uretra por contrações peristálticas

da espessa camada muscular dos **ductos deferentes** (Fig. 2-12). As glândulas sexuais acessórias, que são as **glândulas seminais, a próstata e as glândulas bulbouretrais**, produzem secreções que são adicionadas ao fluido espermático nos ductos deferentes e na uretra.

De 200 a 600 milhões de espermatozoides são depositados ao redor do óstio uterino externo e no fórnice da vagina durante a relação sexual (Fig. 2-6*A* e *B*). Os espermatozoides passam através do colo uterino graças à movimentação de suas caudas (Fig. 2-5*A*). A enzima **vesiculase**, produzida pelas glândulas seminais, coagula pequena parte do sêmen ejaculado e forma um tampão vaginal que impede o retorno do sêmen para a vagina. Quando ocorre a ovulação, o muco do colo uterino aumenta e se torna menos viscoso, facilitando ainda mais a passagem dos espermatozoides.

A passagem dos espermatozoides do útero para a tuba uterina resulta principalmente das contrações da parede muscular desses órgãos. As **prostaglandinas** (substâncias fisiologicamente ativas) no sêmen parecem estimular a motilidade uterina no momento da relação sexual e auxiliam na movimentação dos espermatozoides até o local da fecundação na ampola da tuba uterina. A **frutose**, secretada pelas glândulas seminais, é uma fonte de energia para os espermatozoides no sêmen.

O volume da ejaculação (espermatozoides misturados com as secreções das glândulas sexuais acessórias) é em média de 3,5 mL, com uma variação de 2 a 6 mL. Os espermatozoides se deslocam de 2 a 3 mm por minuto, mas a velocidade varia de acordo com o pH do meio. Os espermatozoides não possuem motilidade enquanto estão armazenados nos epidídimos (Fig. 2-12), mas se tornam móveis na ejaculação. Eles se movem lentamente no ambiente ácido da vagina, mas se movem mais rapidamente no ambiente alcalino do útero. Não se sabe ao certo o tempo que os espermatozoides levam para chegar ao local no qual ocorre a fecundação, na ampola da tuba uterina (Figs. 2-10*C* e 2-20), mas esse tempo provavelmente é curto. **Espermatozoides móveis** foram colhidos na ampola da tuba uterina 5 minutos após serem depositados no óstio uterino externo (Fig. 2-6*B*). Entretanto, alguns espermatozoides levam mais de 45 minutos para completar a jornada. Cerca de 200 espermatozoides alcançam o local da fecundação; a maioria dos espermatozoides se degenera e é reabsorvida pelo trato genital feminino.

Maturação dos espermatozoides

Os espermatozoides recém-ejaculados são incapazes de fecundar um oócito. Os espermatozoides devem passar por um período de condicionamento, ou **capacitação**, que dura aproximadamente 7 horas. Durante esse período, uma cobertura glicoproteica e de proteínas seminais é removida da superfície do **acrossoma** do espermatozoide (Figs. 2-4 e 2-5*A*). Os componentes da membrana dos espermatozoides são consideravelmente alterados. **Os espermatozoides capacitados** não mostram alterações morfológicas, mas eles são mais ativos. A capacitação dos espermatozoides ocorre enquanto eles estão no útero ou na tuba uterina pela ação de substâncias secretadas por essas regiões. Na **fertilização *in vitro***, a capacitação é induzida pela incubação dos espermatozoides em um meio específico por várias horas (Fig. 2-15). O término da capacitação permite que ocorra a reação acrossômica.

O **acrossoma** do espermatozoide capacitado se liga a uma glicoproteína (ZP3) da zona pelúcida (Fig. 2-13*A* e *B*). Alguns estudos mostraram que a membrana plasmática do espermatozoide, íons de cálcio, prostaglandinas e progesterona possuem um importante papel na **reação acrossômica**. Essa reação do espermatozoide deve terminar antes da fusão do espermatozoide com o oócito. Quando os espermatozoides capacitados entram em contato com a **corona radiata** que envolve o oócito secundário (Fig. 2-13*A* e *B*), eles passam por alterações moleculares complexas que resultam no desenvolvimento de perfurações no acrossoma. Ocorrem, então, vários pontos de fusão da membrana plasmática do espermatozoide com a membrana acrossômica externa. O rompimento das membranas nesses pontos produz aberturas. As mudanças induzidas pela reação acrossômica estão associadas à liberação de enzimas da vesícula acrossômica que facilitam a fecundação, incluindo a hialuronidase e a acrosina. *A capacitação e a reação acrossômica parecem ser reguladas por uma tirosina quinase, a src quinase.*

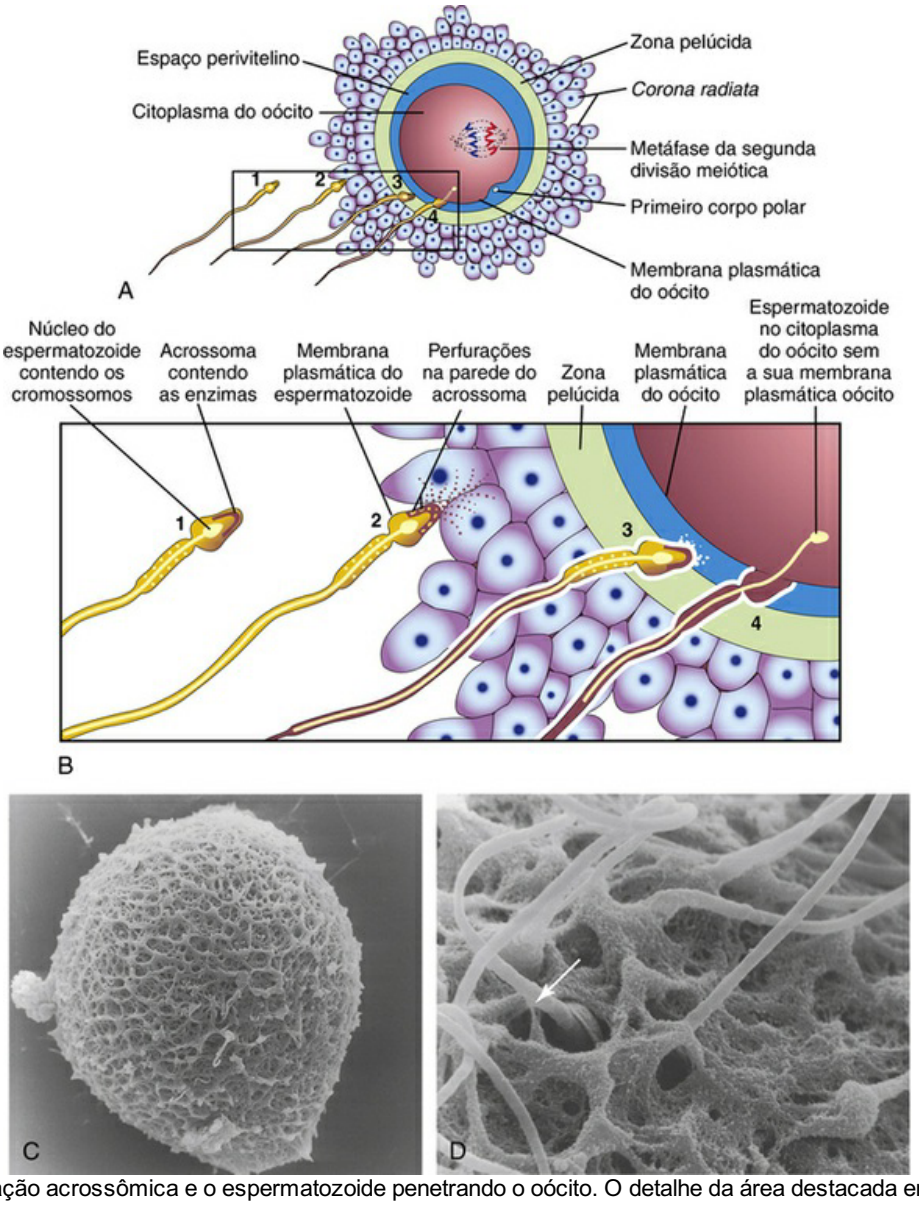


FIGURA2-13 A reação acrossômica e o espermatozoide penetrando o oócito. O detalhe da área destacada em **A** é mostrado em **B**. 1, Espermatozoide durante a capacitação, um período de condicionamento que ocorre no trato genital feminino. 2, Espermatozoide passando pela reação acrossômica, na qual se formam perfurações no acrossoma. 3, Espermatozoide digerindo um caminho pela zona pelúcida graças à ação das enzimas liberadas do acrossoma. 4, Espermatozoide após entrar no citoplasma do oócito. Note que as membranas plasmáticas do espermatozoide e do oócito se fusionaram e que a cabeça e a cauda do espermatozoide entram no oócito, deixando a membrana plasmática do espermatozoide ligada à membrana plasmática do oócito. **C**, Microscopia eletrônica de varredura de um oócito humano não fecundado mostrando relativamente poucos espermatozoides aderidos à zona pelúcida. **D**, Microscopia eletrônica de varredura de um oócito humano mostrando a penetração de um espermatozoide (seta) na zona pelúcida.

Viabilidade dos gametas

Estudos dos estágios iniciais do desenvolvimento indicam que os **oócitos humanos** são geralmente fecundados dentro de 12 horas após a ovulação. As observações *in vitro* mostraram que os oócitos não podem ser fecundados após 24 horas e que eles se degeneram rapidamente após esse tempo. A maioria dos **espermatozoides humanos** provavelmente não sobrevive por mais de 48 horas no trato genital feminino. **Após a ejaculação**, os espermatozoides passam pelo colo uterino e chegam ao interior do útero. Alguns espermatozoides são armazenados nas pregas da mucosa do colo e gradualmente liberados, atravessam o útero e entram nas tubas uterinas. O curto armazenamento dos espermatozoides no colo proporciona a liberação gradual de espermatozoides, aumentando, assim, as chances de fecundação. Os espermatozoides e os oócitos podem ser congelados e armazenados por muitos anos para serem utilizados na fertilização *in vitro*.

Fertilidade masculina

Na avaliação da fertilidade do homem é feita uma análise do sêmen. Os espermatozoides são responsáveis

por menos de 10% do total do sêmen. O restante do ejaculado consiste em secreções das glândulas seminais, da próstata e das glândulas bulbouretrais. Normalmente, existem mais de 100 milhões de espermatozoides por mililitro de sêmen no ejaculado de homens normais. Embora existam muitas variações em casos individuais, homens cujo sêmen contenha 20 milhões de espermatozoides por mililitro ou 50 milhões no sêmen total são provavelmente férteis. Um homem com menos de 10 milhões de espermatozoides por mililitro de sêmen é menos provável de ser fértil, especialmente quando a amostra contém espermatozoides imóveis e defeituosos. Para uma alta probabilidade de fertilidade, 50% dos espermatozoides devem ser móveis depois de 2 horas e alguns devem estar móveis após 24 horas. A infertilidade masculina pode resultar de uma baixa contagem de espermatozoides, da pouca motilidade dos espermatozoides, do uso de medicamentos ou drogas, de alterações endócrinas, da exposição a poluentes ambientais, do tabagismo, de espermatozoides anormais ou da obstrução de um ducto genital, como o ducto deferente (Fig. 2-12). A infertilidade masculina é detectável em 30% a 50% dos casais involuntariamente sem filhos.

Vasectomia

O método mais eficaz de contracepção permanente masculina é a vasectomia, que é a remoção cirúrgica de todo ou de um segmento dos ductos deferentes (*vas deferens*). Após a vasectomia não existem espermatozoides no sêmen, ou ejaculado, mas o volume é essencialmente o mesmo. A reversão da vasectomia é tecnicamente possível por meio de técnicas microcirúrgicas; entretanto, a taxa de sucesso é variável.

Dispermia e triploidia

Embora vários espermatozoides penetrem a *corona radiata* e a zona pelúcida (Fig. 2-14), normalmente apenas um espermatozoide entra no oócito e o fecunda. Dois espermatoizoides podem participar da fecundação em um processo anormal denominado **dispermia**, que resulta em um zigoto com um conjunto extra de cromossomos. As **concepções triploides** são responsáveis por cerca de 20% das anomalias cromossômicas nos abortos espontâneos. Os embriões triploides (69 cromossomos) podem parecer normais, mas eles quase sempre são abortados espontaneamente ou morrem logo após o nascimento.

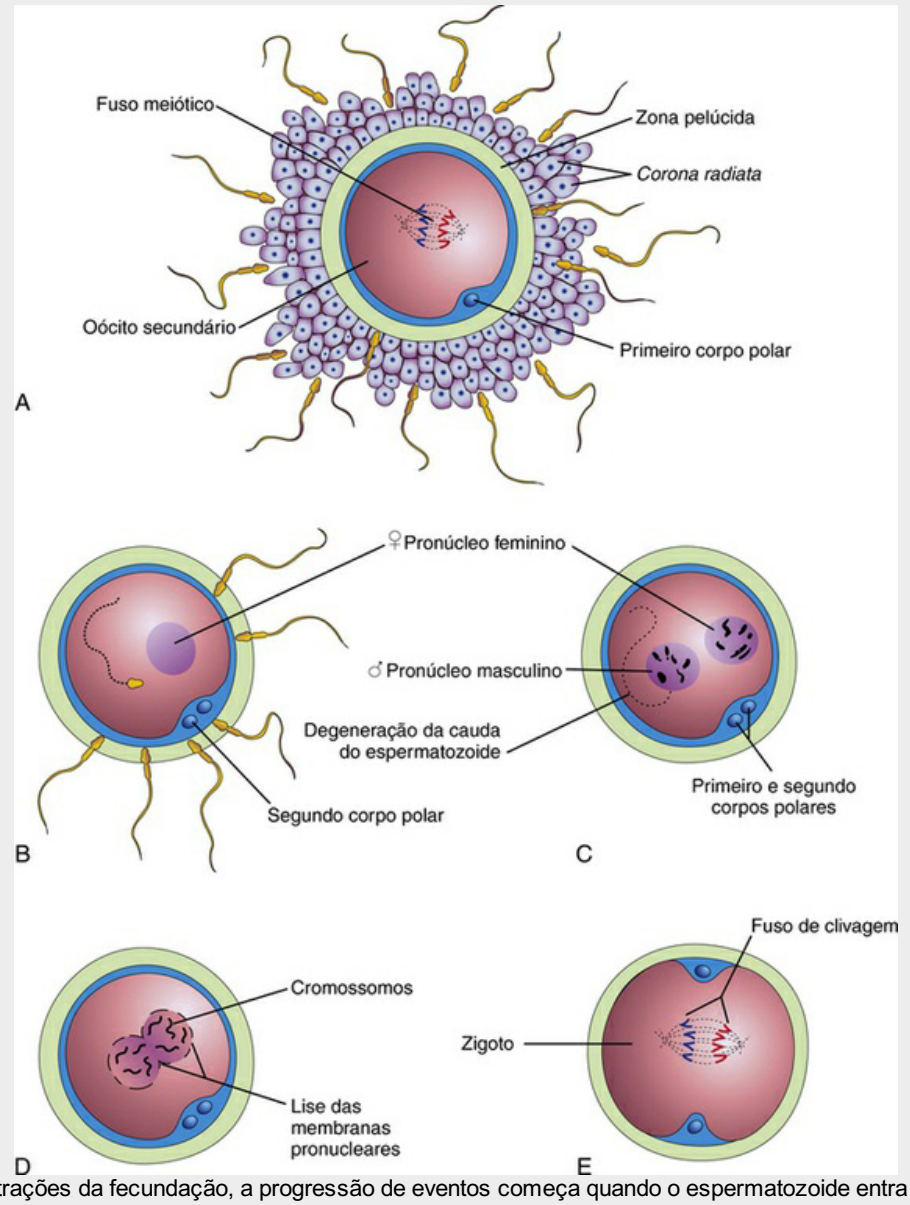


FIGURA 2-14 Ilustrações da fecundação, a progressão de eventos começa quando o espermatozoide entra em contato com a membrana plasmática do oócito secundário e termina com a mistura dos cromossomos maternos e paternos e na metáfase da primeira divisão mitótica do zigoto. **A**, O oócito secundário circundado por vários espermatozoides, dois dos quais penetram a *corona radiata*. (São mostrados apenas 4 dos 23 pares de cromossomos.) **B**, A *corona radiata* não é mostrada. Um espermatozoide entrou no oócito, e ocorreu a segunda divisão meiótica, formando o oócito maduro. O núcleo do oócito é agora chamado de pronúcleo feminino. **C**, A cabeça do espermatozoide aumentou de volume para formar o pronúcleo masculino. Essa célula, agora chamada de oótide, contém os pronúcleos masculino e feminino. **D**, Fusão dos pronúcleos. **E**, Formação do zigoto, ele contém 46 cromossomos, o número diploide.

Sequência da fecundação

Normalmente, o local da fecundação é a ampola da tuba uterina (Figs. 2-6*B* e 2-20). Se o oócito não for fecundado na ampola, ele passa lentamente pela tuba e chega ao corpo do útero, onde se degenera e é reabsorvido. Embora a fecundação possa ocorrer em outras partes da tuba, ela não ocorre no corpo do útero. Sinais químicos (atrativos) secretados pelos oócitos e pelas células foliculares circundantes guiam os **espermatozoides capacitados** (quimiotaxia dos espermatozoides) para o oócito.

A fecundação é uma sequência complexa de eventos moleculares coordenados que se inicia com o contato entre um espermatozoide e um oócito (Fig. 2-13*A* e *B*) e termina com a mistura dos cromossomos maternos e paternos na metáfase da primeira divisão mitótica do **zigoto**; o embrião unicelular (Fig. 2-14*E*).

Alterações em qualquer estágio na sequência desses eventos podem causar a morte do zigoto. O processo da fecundação leva aproximadamente 24 horas. Estudos de transgênicos e de genes nocaute em animais mostraram que as moléculas de ligação a carboidratos e proteínas específicas dos gametas na superfície dos espermatozoides estão envolvidas no reconhecimento espermatozoide-oócito e na fusão deles.

Fases da Fecundação

Conforme já foi afirmado, a fecundação é uma sequência de eventos coordenados (Figs. 2-13 e 2-14):

- **Passagem de um espermatozoide através da *corona radiata***. A dispersão das células foliculares da *corona radiata* que circunda o oócito e a zona pelúcida parece resultar principalmente da ação da enzima *hialuronidase* liberada da vesícula acrossômica **do espermatozoide** (Fig. 2-5*A*), mas isto ainda não está totalmente esclarecido. Algumas enzimas da mucosa da tuba uterina também parecem auxiliar a dispersão. Os movimentos da cauda do espermatozoide também são importantes na penetração da *corona radiata* (Fig. 2-13*A*).
- **Penetração da zona pelúcida**. A passagem do espermatozoide pela zona pelúcida é uma fase importante do início da fecundação. A formação de uma passagem também é resultado da ação de enzimas acrossômicas. As enzimas esterase, acrosina e neuraminidase parecem causar a lise (**dissolução)** da zona pelúcida, formando assim uma passagem para o espermatozoide penetrar o oócito. A mais importante dessas enzimas é a **acrosina**, uma enzima proteolítica.
- Uma vez que o espermatozoide penetra a zona pelúcida, ocorre a **reação zonal**, uma alteração nas propriedades da zona pelúcida, tornando-a impermeável a outros espermatozoides. A composição dessa cobertura glicoproteica extracelular muda após a fecundação. Acredita-se que a reação zonal é o resultado da ação de enzimas lisossomais liberadas por grânulos corticais próximos a membrana plasmática do oócito. O conteúdo desses grânulos, que são liberados no **espaço perivitelino** (Fig. 2-13*A*), também provoca alterações na membrana plasmática tornando-a impermeável a outros espermatozoides.
- **Fusão das membranas plasmáticas do oócito e do espermatozoide**. As membranas plasmáticas ou celulares do oócito e do espermatozoide se fundem e se rompem na região da fusão. A cabeça e a cauda do espermatozoide entram no citoplasma do oócito (Fig. 2-13*A* e *B*), mas a membrana celular espermática (membrana plasmática) e as mitocôndrias não entram.
- **Término da segunda divisão meiótica do oócito e formação do pronúcleo feminino**. Quando o espermatozoide penetra o oócito, este é ativado e termina a segunda divisão meiótica formando um **oócito maduro e** um segundo corpo polar (Fig. 2-14*B*). Em seguida, os cromossomos maternos se descondensam e o núcleo do oócito maduro se torna o pronúcleo feminino.
- **Formação do pronúcleo masculino**. Dentro do citoplasma do oócito, o núcleo do espermatozoide aumenta para formar o pronúcleo masculino (Fig. 2-14*C*), e a cauda do espermatozoide degenera. Morfologicamente, os pronúcleos masculino e feminino são indistinguíveis. Durante o crescimento dos pronúcleos, eles replicam seu DNA-1 n (haploide), 2 c (duas cromátides). O oócito contendo os dois pronúcleos haploides é denominado **oótide** (Fig. 2-14*C*).
  Logo que os pronúcleos se fundem em um único agregado diploide de cromossomos, a oótide se torna um zigoto. Os cromossomos no zigoto se organizam em um fuso de clivagem (Fig. 2-14*E*), em preparação para as sucessivas divisões do zigoto.
- *O zigoto é geneticamente único* porque metade dos cromossomos é materna e a outra metade é paterna. O zigoto contém uma nova combinação de cromossomos diferente da combinação das células paternas. Esse mecanismo é a base da **herança biparental** e da variação da espécie humana. A meiose possibilita a distribuição aleatória dos cromossomos paternos e maternos entre as células germinativas (Fig. 2-2). O ***crossing-over* dos cromossomos**, por relocação dos segmentos dos cromossomos paterno e materno "embaralha" os genes, produzindo uma recombinação do material genético. *O sexo cromossômico do embrião é determinado na fecundação* dependendo do tipo de espermatozoide (X ou Y) que fecunde o oócito. A fecundação por um espermatozoide que carrega o cromossomo X produz um zigoto 46,XX, que se desenvolve em um embrião feminino; já a fecundação por um espermatozoide que carrega o cromossomo Y gera um zigoto 46,XY, que se desenvolve em um embrião masculino.

Fecundação

- Estimula o oócito a completar a segunda divisão meiótica.
- Restaura o número diploide normal de cromossomos (46) no zigoto.
- Resulta na variação da espécie humana por meio da mistura de cromossomos paternos e maternos.
- Determina o sexo cromossômico do embrião.
- Causa a ativação metabólica da **oótide** (oócito quase maduro) e inicia a clivagem do zigoto.

Pré-seleção do sexo do embrião

Como os espermatozoides X e Y são formados em quantidades iguais, a expectativa em relação ao sexo, na fecundação (índice primário de sexo) deveria ser 1,00 (100 meninos para 100 meninas). Entretanto, é bem sabido que existem mais neonatos meninos do que neonatos meninas, em todos os países. Na América do Norte, por exemplo, o índice de sexo ao nascimento (índice secundário de sexo) é de aproximadamente 1,05 (105 meninos para 100 meninas). Várias técnicas microscópicas foram desenvolvidas, com a finalidade de separar os espermatozoides X e Y (seleção de gênero), usando:

- As diferenças na capacidade natatória dos espermatozoides X e Y.
- A diferença de velocidade de migração dos espermatozoides em um campo elétrico.
- As diferenças na forma dos espermatozoides X e Y.
- A diferença no DNA entre os espermatozoides X (2,8% mais DNA) e Y.

O uso de uma amostra selecionada de espermatozoides na inseminação artificial pode produzir um embrião com o sexo desejado.

Tecnologias de reprodução assistida

Fertilização *in vitro* e Transferência de Embriões

A fertilização *in vitro* (FIV) de oócitos e a transferência dos zigotos em clivagem para o útero têm oferecido uma oportunidade a muitas mulheres estéreis (p. ex., devido a obstrução da tuba uterina) de dar à luz. Em 1978, Robert G. Edwards e Patrick Steptoe desenvolveram a FIV, um dos procedimentos mais revolucionários da história da reprodução humana. O estudo realizado por eles resultou no nascimento do primeiro "bebê de proveta", Louise Brown. Desde então, vários milhões de crianças já nasceram após o procedimento de FIV. As etapas envolvidas durante a FIV e a transferência de embriões são as seguintes (Fig. 2-15):

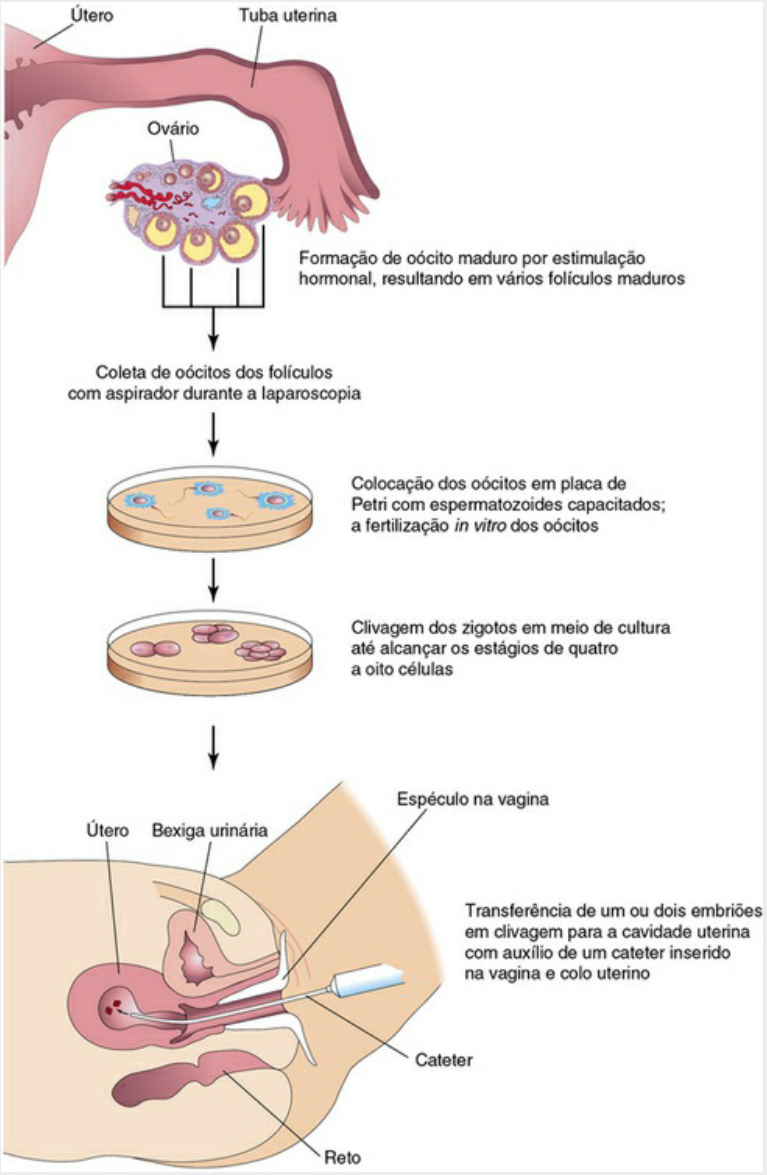


FIGURA 2-15 Fertilização *in vitro* (FIV) e procedimento de transferência de embriões.

- Os folículos ovarianos são estimulados a se desenvolverem e a amadurecerem pela administração de citrato de clomifeno ou gonadotrofina (superovulação).
- Vários oócitos maduros são aspirados de folículos ovarianos maduros durante uma laparoscopia. Os oócitos também podem ser colhidos de dentro dos folículos por uma agulha guiada por ultrassonografia inserida através da vagina.
- Os oócitos são colocados em uma placa de Petri contendo um meio de cultura especial e espermatozoides capacitados.
- A fertilização dos oócitos e a clivagem dos zigotos são monitoradas microscopicamente por 3 a 5 dias.
- Dependendo da idade da mãe, de um a três embriões formados (no estágio de quatro a oito células ou blastocistos iniciais) são transferidos para o interior do útero introduzindo-se um cateter através da vagina e do colo uterino. Qualquer embrião remanescente é armazenado em nitrogênio líquido para uso posterior.
- A paciente permanece em posição supina (face para cima) por várias horas. Após a FIV, as chances de gravidez múltipla são maiores, assim como a incidência de abortos espontâneos.

Criopreservação de Embriões

Os embriões em estágios iniciais resultantes da FIV podem ser preservados por longos períodos congelando-os em nitrogênio líquido com um crioprotetor (p. ex., glicerol ou dimetil sulfóxido [DMSO]). Atualmente, é uma prática comum a transferência bem-sucedida, para o útero de embriões de quatro a oito células e de blastocistos após o descongelamento. O período mais longo de **criopreservação de espermatozoides** e que resultou em um procedimento bem- sucedido foi de 21 anos.

Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoide

Um espermatozoide pode ser injetado diretamente no citoplasma de um oócito maduro. Essa técnica tem sido usada com êxito para o tratamento de casais em que a FIV tenha falhado ou em casos em que existam poucos espermatozoides viáveis.

Fertilização Assistida *in vivo*

Uma técnica que possibilita a ocorrência de fecundação na tuba uterina é conhecida como **transferência intrafalopiana de gametas**. Ela envolve a superovulação (similar à usada para a FIV), a coleta de oócitos e espermatozoides, e a colocação, por laparoscopia, de vários oócitos e espermatozoides no interior das tubas uterinas. Usando-se essa técnica, a fecundação ocorre no seu local normal, a ampola.

Mães Substitutas

Algumas mulheres produzem oócitos maduros, mas são incapazes de engravidar, tais como mulheres submetidas à histerectomia, ou seja, cujo útero tenha sido retirado. Nesses casos, a FIV pode ser realizada e os embriões são transferidos para o útero de outra mulher, onde se desenvolverão até o parto.

Vários estudos apontaram uma alta incidência de nascimentos defeituosos, incluindo tumores embrionários e alterações cromossômicas (mutações genéticas), em crianças concebidas como resultado de tecnologias reprodutivas assistidas. O acompanhamento a longo prazo e a avaliação dessas crianças fornecerão mais informações para pais e médicos.

Clivagem do zigoto

A clivagem consiste em divisões mitóticas repetidas do zigoto, resultando em um aumento rápido do número de células (blastômeros). Essas células embrionárias tornam-se menores a cada divisão (Figs. 2-16 e 2-17). A clivagem ocorre conforme o zigoto passa pela tuba uterina em direção ao útero (Fig. 2-20). Durante a clivagem, o zigoto continua dentro da zona pelúcida (Fig. 2-17*A*). A divisão do zigoto em blastômeros se inicia aproximadamente 30 horas após a fecundação. As divisões subsequentes seguem-se uma após a outra, formando, progressivamente, blastômeros menores (Fig. 2-16*D* a *F*). Após o estágio de nove células, os blastômeros mudam sua forma e se agrupam firmemente uns com os outros para formar uma bola compacta de células (Fig. 2-16*D*). Esse fenômeno, a **compactação**, é provavelmente mediado por glicoproteínas de adesão de superfície celular. A compactação possibilita uma maior interação célula-célula e é um pré-requisito para a separação das células internas que formam o **embrioblasto** (**massa celular interna**) do blastocisto (Fig. 2-16E e F). *A via de sinalização hippo desempenha um papel essencial na separação do embrioblasto do trofoblasto*. Quando existem 12 a 32 blastômeros, o ser humano em desenvolvimento é chamado de **mórula**. As células internas da mórula são circundadas pelas células trofoblásticas. A mórula se forma aproximadamente 3 dias após a fecundação e chega ao útero (Fig. 2-16*D* e 2-20).

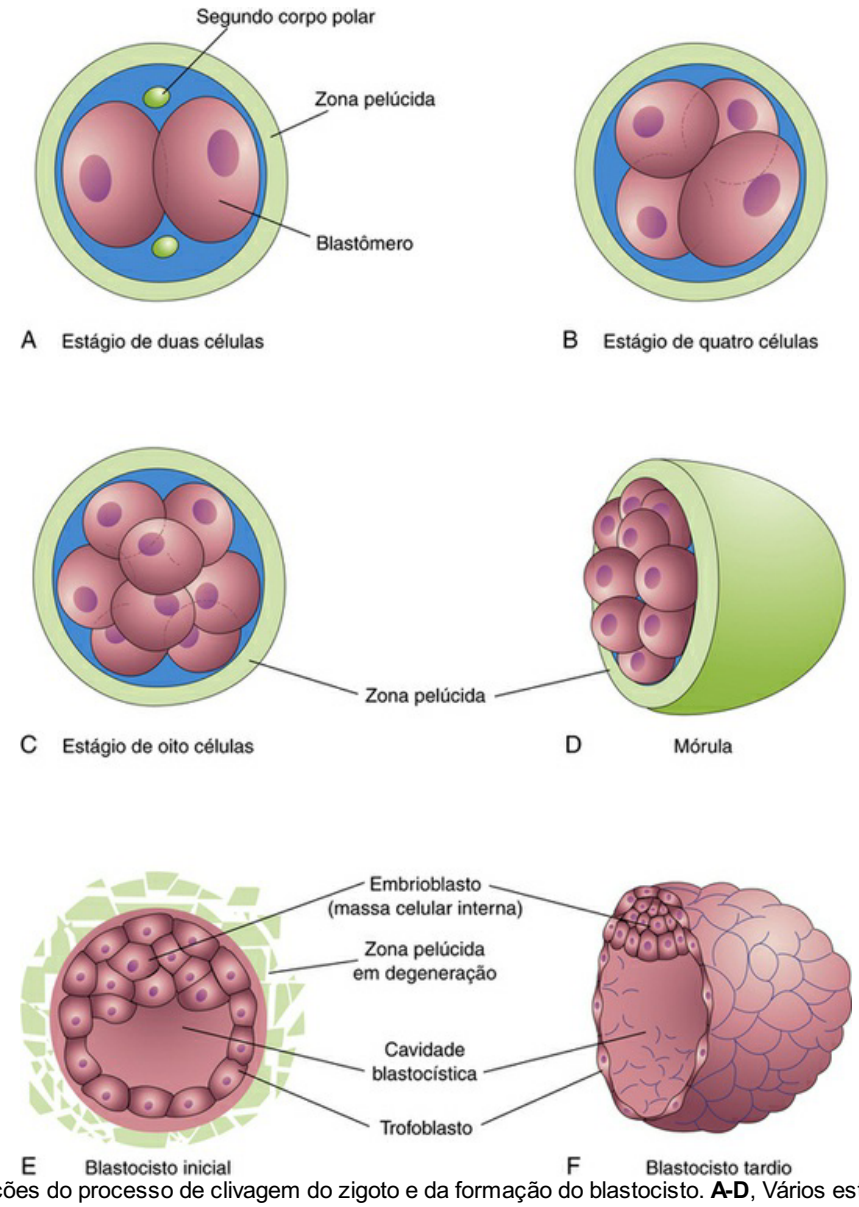


FIGURA 2-16 Ilustrações do processo de clivagem do zigoto e da formação do blastocisto. **A-D**, Vários estágios da clivagem do zigoto. O período de mórula começa no estágio entre 12 e 16 células e termina quando ocorre a formação do blastocisto. **E** e **F**, Secções transversais dos blastocistos. A zona pelúcida desaparece no estágio de blastocisto tardio (5 dias). O segundo corpo polar mostrado em **A** é uma célula pequena e não funcional. A clivagem do zigoto e a formação da mórula ocorrem quando o zigoto em divisão passa ao longo da tuba uterina. A formação do blastocisto ocorre no útero. Embora a clivagem aumente o número de blastômeros, cada célula filha é menor do que a célula mãe. Como resultado, não há um aumento no tamanho do embrião em desenvolvimento até a degeneração da zona pelúcida. O blastocisto então cresce consideravelmente (**F**).

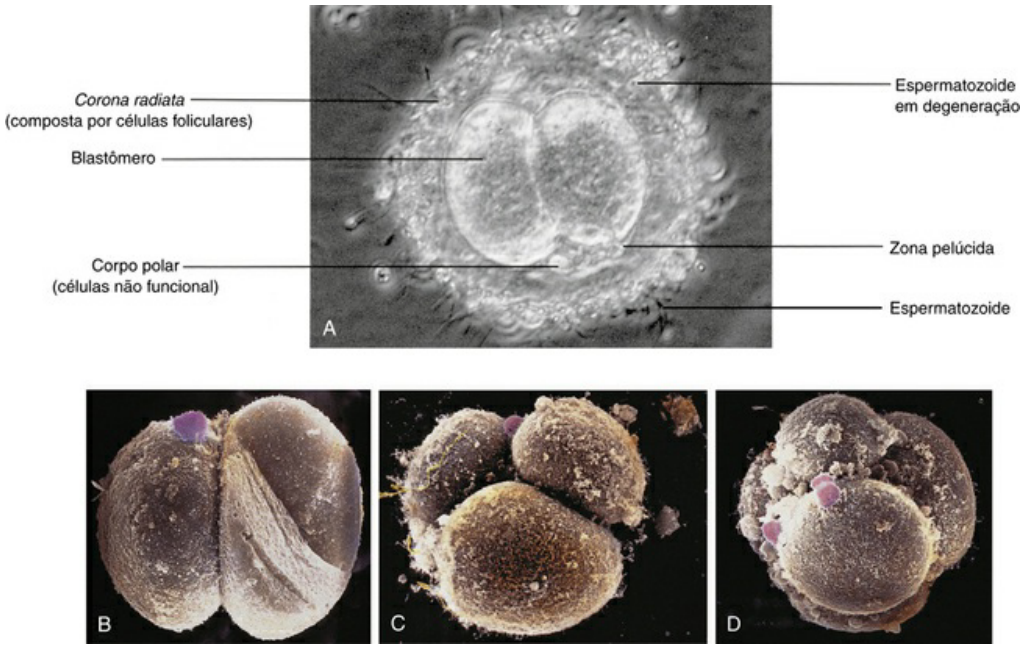


FIGURA2-17 **A**, Estágio de duas células da clivagem *in vitro* de um zigoto em desenvolvimento. Observe que ele é circundado por muitos espermatozoides. **B**, Na fertilização *in vitro*, o estágio de duas células de um embrião humano. A zona pelúcida foi removida. Um corpo polar pequeno e redondo (cor-de-rosa) ainda está presente na superfície de um blastômero (colorido artificialmente, microscopia eletrônica de varredura, 1.000x). **C**, Estágio de três células de um embrião humano, fertilização *in vitro* (microscopia eletrônica de varredura 1.300x). **D,** Estágio de oito células de um embrião humano, fertilização *in vitro* (microscopia eletrônica de varredura 1.100x). Note os blastômeros grandes e redondos com vários espermatozoides aderidos. (**D**, De Makabe S, Naguro T, Motta PM: Three-dimensional features of human cleaving embryo by ODO method and field emission electron microscopy. In Motta PM: *Microscopy of reproduction and development: a dynamic approach*, Rome, 1997, Antonio Delfino Editore.)

Mosaicismo

Se ocorre a não disjunção (falha na separação das cromátides irmãs) durante as divisões iniciais da clivagem do zigoto, forma-se um embrião com duas ou mais linhagens celulares com número cromossômico diferente. Indivíduos nos quais está presente um mosaicismo numérico são chamados **mosaicos**; por exemplo, um zigoto com um cromossomo 21 adicional pode perder o cromossomo extra durante a divisão inicial do zigoto. Consequentemente, algumas células do embrião podem possuir um complemento cromossômico normal e outras podem ter um cromossomo 21 adicional. Em geral, indivíduos que são mosaicos para uma dada trissomia, como o mosaico da síndrome de Down, são menos gravemente afetados do que àqueles com a condição não mosaico.

Formação do blastocisto

Logo após a mórula ter alcançado o útero (cerca de 4 dias após a fecundação), surge no interior da mórula um espaço preenchido por líquido, a **cavidade blastocística** (Fig. 2-16*E*). O líquido passa da cavidade uterina através da zona pelúcida para formar esse espaço. Conforme o líquido aumenta na cavidade blastocística, ele separa os blastômeros em duas partes:

- Uma delgada camada celular externa, o **trofoblasto** (Grego *trophe*, nutrição), que formará a parte embrionária da placenta (Fig. 2-18).

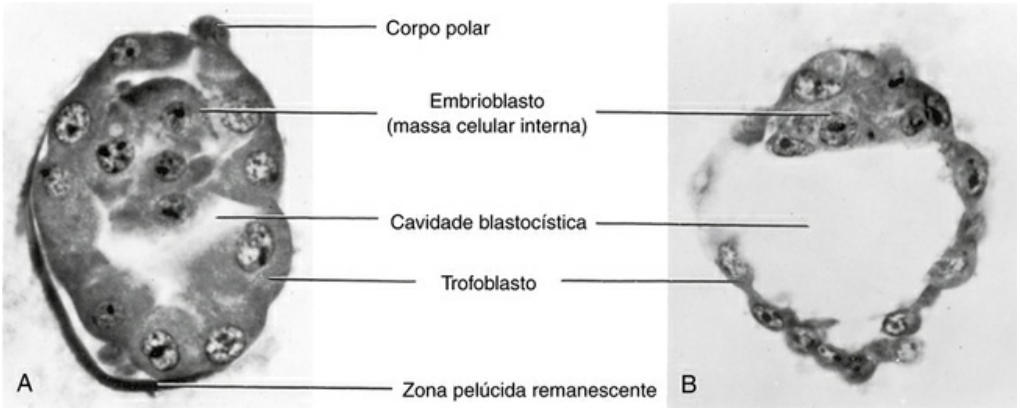


FIGURA 2-18 Fotomicrografias de secções de blastocistos humanos recolhidos da cavidade uterina (600x). **A**, Com 4 dias, a cavidade blastocística está começando a se formar e a zona pelúcida está ausente em parte do blastocisto. **B**, Com 4,5 dias, a cavidade blastocística aumentou e o embrioblasto e o trofoblasto estão claramente definidos. A zona pelúcida desapareceu. (De Hertig AT, Rock J, Adams EC: A description of 34 human ova within the first seventeen days of development, *Am J Anat* 98:435, 1956. Cortesia de Carnegie Institution of Washington.).

- Um grupo de blastômeros localizados centralmente, o **embrioblasto** (massa celular interna), que formará o embrião (Fig. 2-16*F*).

Uma proteína imunossupressora, o **fator de gestação inicial**, é secretada pelas células trofoblásticas e aparece no soro materno cerca de 24 a 48 horas após a fecundação. O fator de gestação inicial é a base do teste de gravidez durante os primeiros 10 dias de desenvolvimento.

Durante esse estágio de desenvolvimento, ou **blastogênese**, o concepto (embrião e suas membranas) é chamado de **blastocisto** (Fig. 2-18). O embrioblasto agora se projeta para a cavidade blastocística e o trofoblasto forma a parede do blastocisto. Depois que o blastocisto flutuou pelas secreções uterinas por aproximadamente 2 dias, a **zona pelúcida** gradualmente se degenera e desaparece (Fig. 2-16*E* e *F* e Fig. 2-18*A*). A degeneração da zona pelúcida e a incubação do blastocisto foram observados *in vitro*. A **degeneração da zona pelúcida** permite o rápido crescimento do blastocisto. Enquanto está flutuando no útero, o blastocisto obtém nutrição das secreções das glândulas uterinas (Fig. 2-6*C*).

Aproximadamente 6 dias após a fecundação (dia 20 de um ciclo menstrual de 28 dias), o blastocisto adere ao epitélio endometrial, normalmente adjacente ao polo embrionário (Fig. 2-19*A*). Logo que o blastocisto adere ao **epitélio endometrial**, o trofoblasto se prolifera rapidamente e se diferencia em duas camadas (Fig. 2-19*B*):

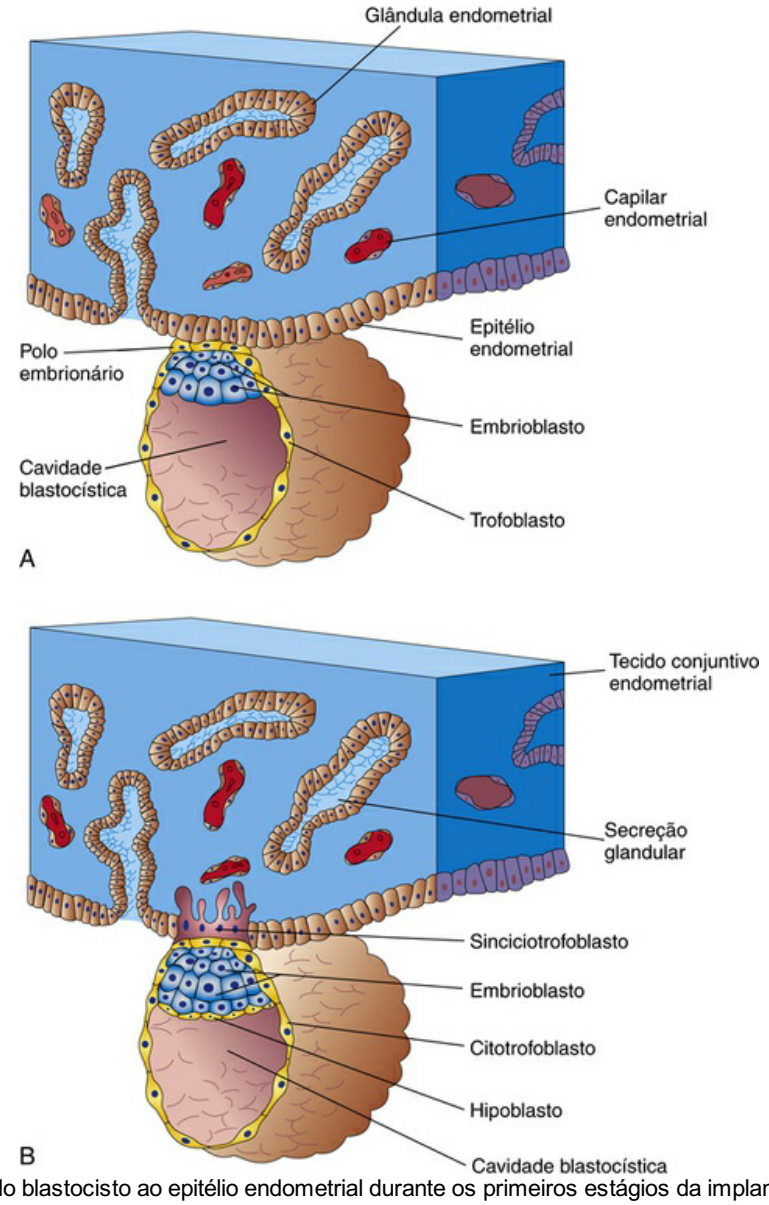


FIGURA 2-19 Aderência do blastocisto ao epitélio endometrial durante os primeiros estágios da implantação. **A**, Após 6 dias, o trofoblasto está aderido ao epitélio endometrial no polo embrionário do blastocisto. **B**, Aos 7 dias: o sinciciotrofoblasto penetrou o epitélio e começou a invadir o tecido conjuntivo endometrial. **Nota**: *Em estudos embriológicos, o embrião é normalmente mostrado com a superfície dorsal para cima. Como o embrião se implanta pela sua futura superfície dorsal, ele apareceria de ponta cabeça se a convenção histológica fosse seguida (epitélio para cima). Neste livro, a convenção histológica é seguida quando o endométrio é a principal estrutura (p. ex., Fig. 2-6C), e a convenção embriológica é usada quando o embrião é a estrutura mais importante, como ocorre nestas ilustrações.*

- Uma camada interna, o **citotrofoblasto**.
- Uma camada externa, o **sinciciotrofoblasto, que consiste** em uma massa protoplasmática multinucleada na qual nenhum limite celular pode ser observado.

Diagnóstico genético pré-implantação

O diagnóstico de distúrbios genéticos antes da implantação pode ser feito entre 3 e 5 dias após a FIV do oócito (Fig. 2-15). Uma ou duas células (blastômeros) são removidas do embrião que apresenta risco de defeito em um gene ou anomalia cromossômica. Essas células são analisadas antes da transferência para o útero. O sexo do embrião também pode ser determinado a partir de um blastômero obtido do zigoto em divisão com seis a oito células e analisado pela reação em cadeia da polimerase (PCR) e pelas técnicas de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH). Esse procedimento tem sido usado para detectar embriões femininos durante a FIV nos casos em que um embrião masculino tem risco de apresentar um grave distúrbio ligado ao cromossomo X. O corpo polar também pode ser testado para doenças em que a mãe seja a portadora (Fig. 2-14*A*).

Embriões anormais e abortos espontâneos

Muitos zigotos, mórulas e blastocistos abortam espontaneamente. A implantação inicial do blastocisto representa um período crítico do desenvolvimento que pode falhar devido à produção inadequada de progesterona e de estrogênio pelo corpo lúteo (Fig. 2-7). Ocasionalmente, os médicos ouvem uma paciente declarar que seu último período menstrual atrasou por vários dias e que o último fluxo menstrual foi anormalmente abundante. Muito provavelmente essas pacientes tiveram um aborto espontâneo precoce. Acredita-se que a **taxa de aborto espontâneo precoce** seja de aproximadamente 45%. O aborto espontâneo precoce ocorre por uma série de razões, uma delas é a presença de anomalias cromossômicas. Mais da metade de todos os abortos espontâneos conhecidos ocorre por causa dessas anomalias. A perda precoce de embriões parece representar a eliminação de conceptos anormais que não teriam se desenvolvido normalmente, isto é, há uma seleção natural de embriões, sem a qual a incidência de crianças nascidas com malformações congênitas poderia ser muito maior.

Fatores intrínsecos e da matriz extracelular modulam em sequências cuidadosamente programadas a diferenciação do trofoblasto. O *fator de crescimento transformador β (TGF-β) regula a proliferação e a diferenciação do trofoblasto por interação de ligantes com receptores dos tipos I e II das quinases proteicas serina/treonina*. Em torno de 6 dias, os prolongamentos digitiformes do sinciciotrofoblasto se estendem pelo epitélio endometrial e invadem o tecido conjuntivo. No final da primeira semana, o blastocisto está superficialmente implantado na camada compacta do endométrio e obtém a sua nutrição dos tecidos maternos erodidos (Fig. 2-19*B*). O sinciciotrofoblasto, altamente invasivo, se expande rapidamente em uma área conhecida como **polo embrionário**, adjacente ao embrioblasto (Fig. 2-19*B*). O sinciciotrofoblasto produz enzimas que erodem os tecidos maternos, possibilitando ao blastocisto se "entocar", ou seja, se implantar, no endométrio. As células endometriais também participam controlando a profundidade da penetração do sinciciotrofoblasto. Por volta de 7 dias, uma camada de células, o **hipoblasto** (endoderma primário), aparece na superfície do embrioblasto voltada para a cavidade blastocística (Fig. 2-19*B*). Dados embriológicos comparativos sugerem que o hipoblasto surge por delaminação dos blastômeros do embrioblasto.

Resumo da primeira semana

- Os oócitos são produzidos pelos ovários (**oogênese**) e são expelidos deles durante a ovulação (Fig. 2-20). As fímbrias da tuba uterina varrem o oócito para a ampola, onde ele pode ser fecundado. Geralmente somente um oócito é expelido na ovulação.

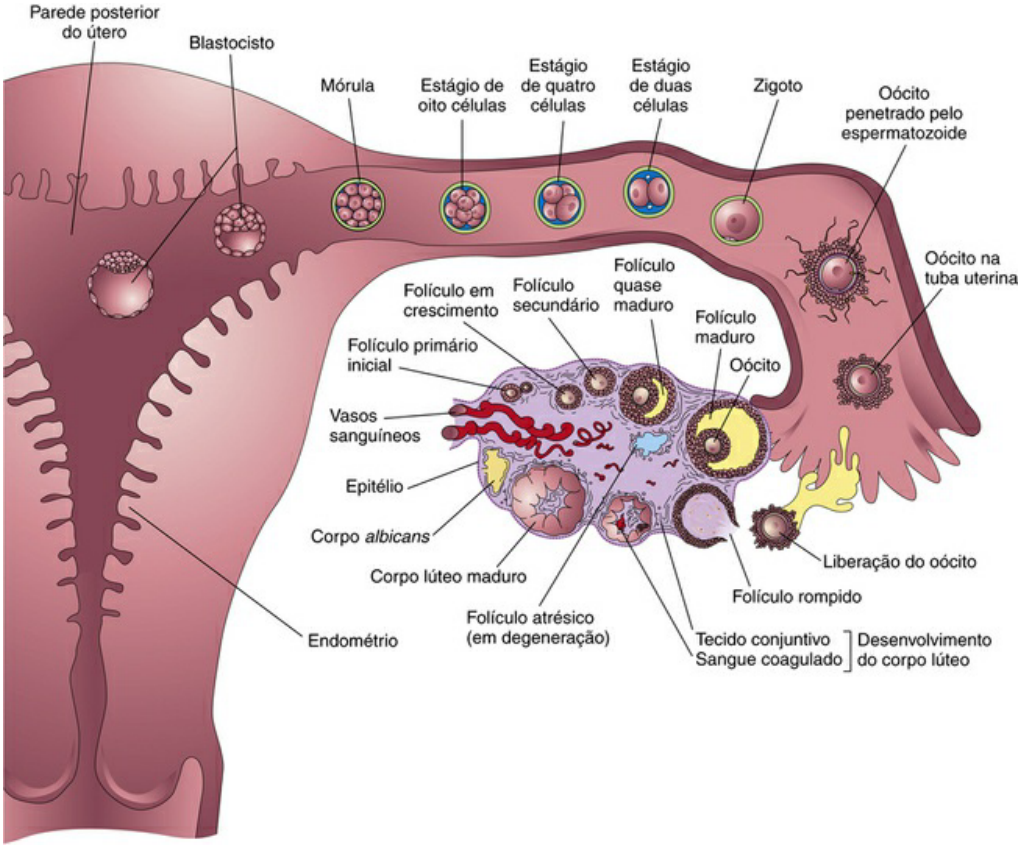


FIGURA 2-20 Resumo do ciclo ovariano, fecundação e desenvolvimento embrionário durante a primeira semana. O estágio 1 do desenvolvimento começa com a fecundação na ampola da tuba uterina e termina com a formação do zigoto. O estágio 2 (dias 2 a 3) compreende o estágio inicial da clivagem (de 2 até aproximadamente 32 células, a mórula). O estágio 3 (dias 4 a 5) é a fase do blastocisto livre. O estágio 4 (dias 5 a 6) é representado pela implantação do blastocisto na parede posterior do útero, local normal da implantação. O blastocisto está seccionado para mostrar a estrutura interna dele.

- Os espermatozoides são produzidos nos testículos (**espermatogênese**) e armazenados nos **epidídimos** (Fig. 2-12). A ejaculação do sêmen resulta na deposição de milhões de espermatozoides na vagina. Várias centenas deles passam através do útero e entram nas tubas uterinas.
- Quando um oócito é penetrado por um espermatozoide, ele completa a segunda divisão meiótica (Fig. 2-1). Como resultado, um oócito maduro e um segundo corpo polar são formados. O núcleo do oócito maduro constitui o pronúcleo feminino (Fig. 2-14*B* e *C*).
- Após o espermatozoide entrar no oócito, a cabeça dele se separa da cauda e aumenta para se tornar o pronúcleo masculino (Figs. 2-13 e 2-14*C*). A fecundação se completa quando os pronúcleos masculino e feminino se unem e os cromossomos maternos e paternos se misturam durante a metáfase da primeira divisão mitótica do zigoto (Fig. 2-14*D* e *C*).
- À medida que o zigoto passa ao longo da tuba uterina em direção ao útero, sofre clivagens (uma série de divisões mitóticas) em várias células menores, os blastômeros. Aproximadamente três dias após a fecundação, uma esfera de 12 ou mais blastômeros (a **mórula**) entra no útero (Fig. 2-20).
- Uma cavidade se forma na mórula, convertendo-a em blastocisto, que é formado pelo embrioblasto, pela cavidade blastocística e pelo trofoblasto (Fig. 2-16*D* e *F*). O trofoblasto encapsula o embrioblasto e a cavidade blastocística e depois irá formar estruturas extraembrionárias e a porção embrionária da placenta.
- Quatro a 5 dias após a fecundação, a zona pelúcida desaparece e o trofoblasto adjacente ao embrioblasto se adere ao epitélio endometrial (Fig. 2-16*E*).
- O trofoblasto do polo embrionário se diferencia em duas camadas, uma externa, o sinciciotrofoblasto e outra interna, o citotrofoblasto (Fig. 2-19*B*). O sinciciotrofoblasto invade o epitélio endometrial e o tecido conjuntivo adjacente. Concomitantemente, forma-se uma camada cuboidal de hipoblasto na superfície inferior do embrioblasto. Ao final da primeira semana, o blastocisto está superficialmente implantado no endométrio (Fig. 2-19*B*).

Problemas de orientação clínica

- Qual é a principal causa de aberrações numéricas cromossômicas? Defina esse processo. Qual é o resultado comum dessa anormalidade cromossômica?
- Durante a clivagem de um zigoto *in vitro* foi observado que todos os blastômeros da mórula possuíam um conjunto extra de cromossomos. Explique como isso pode ter acontecido. Essa mórula pode se desenvolver em um feto viável?
- Qual é a principal causa de (a) infertilidade feminina e (b) infertilidade masculina?
- Algumas pessoas tem uma mistura de células, algumas células com 46 e outras com 47 cromossomos (p. ex., pessoas com síndrome de Down). Como se formam os mosaicos? As crianças com mosaicismo e síndrome de Down possuem as mesmas características de outras crianças apenas com síndrome de Down? Em qual estágio do desenvolvimento acontece o mosaicismo? Essa anomalia cromossômica pode ser diagnosticada antes do nascimento?
- Uma mulher jovem pergunta sobre a "pílula do dia seguinte" (contraceptivos orais pós-coito). Como você explicaria para ela a ação de tal medicamento?
- Qual é a anormalidade mais frequente nos embriões precoces abortados espontaneamente?
- Mary, de 26 anos, é incapaz de conceber após 4 anos de casamento. Seu marido, Jerry, de 32 anos, parece ter boa saúde. Mary e Jerry consultaram seu médico de família, que os encaminhou a uma clínica de infertilidade. Qual a frequência de infertilidade em casais que querem ter um bebê? Quais são as causas mais prováveis de infertilidade em casais? Qual(is) investigação(ões) você recomendaria em primeiro lugar?

A discussão desses problemas é apresentada no Apêndice, na parte final deste livro.

Bibliografia e leituras sugeridas

Alfarawati, S., Goodall, N., Gordon, T., et al. Cytogenetic analysis of human blastocysts with the use of FISH, CGH and aCGH: scientific data and technical evaluation. *Hum Reprod*. 2010; 25(Suppl 1):i41.

American Society for Reproductive Medicine. Revised guidelines for human embryology and andrology laboratories. *Fertil Steril*. 2008; 90(Suppl):s45.

Barratt, C. L.R., Kay, V., Oxenham, S. K. The human spermatozoa—a stripped down but refined machine. *J Biol*. 2009; 8:63.

Cameron, S. The normal menstrual cycle. In Magowan B.A., Owen P., Thomson A., eds.: *Clinical obstetrics and gynaecology*, ed 3, Philadelphia: Saunders, 2014.

Chiu, P. C., Lam, K. K., Wong, R. C., et al. The identity of zona pellucida receptor on spermatozoa: an unresolved issue in developmental biology. *Semin Cell Dev Biol*. 2014; 30:86.

Clermont, Y., Trott, M. Kinetics of spermatogenesis in mammals: seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal. *Physiol Rev*. 1972; 52:198.

Duggavathi, R., Murphy, B. D. Ovulation signals. *Science*. 2009; 324:890.

Fragouli, E., Lenzi, M., Ross, R., et al. Comprehensive molecular cytogenetic analysis of the human blastocyst stage. *Hum Reprod*. 2008; 23:2596.

Frey, K. A. Male reproductive health and infertility. *Prim Care*. 2010; 37:643.

Gadella, B. M. Dynamic regulation of sperm interactions with the zona pellucida prior to and after fertilisation. *Reprod Fertil Dev*. 2012; 25:26.

Gleicher, N., Kushnir, V. A., Barad, D. H. Preimplantation genetic screening (PGS) still in search of a clinical application: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014; 12:22.

Gunby, J., Bissonnette, F., Librach, C., et al. Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2007 results from the Canadian ART Register. *Fertil Steril*. 2011; 95:542.

Harper J., ed. Preimplantation genetic diagnosis, ed 2, Cambridge: Cambridge University Press, 2009.

Hertig, A. T., Rock, J., Adams, E. C., et al. Thirty-four fertilized human ova, good, bad, and indifferent, recovered from 210 women of known fertility. *Pediatrics*. 1959; 23:202.

Jequier, A. M. *Male infertility: a clinical guide*, ed 2. Cambridge: Cambridge University Press; 2011.

Jia, J., Geng, L., Zong, Y. Birth defects in assisted reproductive technology and spontaneously conceived children: a meta-analysis. *J Reprod Contracept*. 2013; 24:237.

Myers, M., Pangas, S. A. Regulatory roles of transforming growth factor beta family members in folliculogenesis. *WIREs Syst Biol Med*. 2010; 2:117.

Nusbaum, R. L., McInnes, R. R., Willard, H. F. *Thompson and Thompson genetics in medicine*, ed 7. Philadelphia: Saunders; 2007.

Quenby, S., Brosens, J. J. Human implantation: a tale of mutual maternal and fetal attraction. *Biol Reprod*. 2013; 88:81.

Robertson, S. A. Immune regulation of embryo implantation: all about quality control. *J Reprod Immun*. 2009; 81:113.

Rock, J., Hertig, A. T. The human conceptus during the first two weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 1948; 55:6.

Simpson, J. L. Birth defects and assisted reproductive technology. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014; 19:177.

Steptoe, P. C., Edwards, R. G. Birth after implantation of a human embryo. *Lancet*. 1978; 2:36.

Weremowicz, S., Sandstrom, D. J., Morton, C. C., et al. Fluorescence in situ hybridization (FISH) for rapid detection of aneuploidy: experience in 911 prenatal cases. *Prenat Diagn*. 2001; 21:262.

Wilmut, I., Schnieke, A. E., McWhir, J., et al. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature*. 1997; 385:810.

CAPÍTULO 3

Segunda Semana do Desenvolvimento Humano

Término da Implantação do Blastocisto

Formação da Cavidade Amniótica, do Disco Embrionário e da Vesícula Umbilical

Desenvolvimento do Saco Coriônico

Locais de Implantação do Blastocisto

Resumo da Implantação

Resumo da Segunda Semana

Problemas de Orientação Clínica

À medida que a implantação do blastocisto ocorre, mudanças morfológicas no embrioblasto produzem um **disco embrionário** bilaminar formado pelo epiblasto e pelo hipoblasto (Fig. 3-1*A*). O **disco embrionário** origina as camadas germinativas que formam todos os tecidos e órgãos do embrião. As estruturas extraembrionárias que se formam durante a segunda semana são a cavidade amniótica, o âmnio, a vesícula umbilical conectada ao pedículo e o saco coriônico.

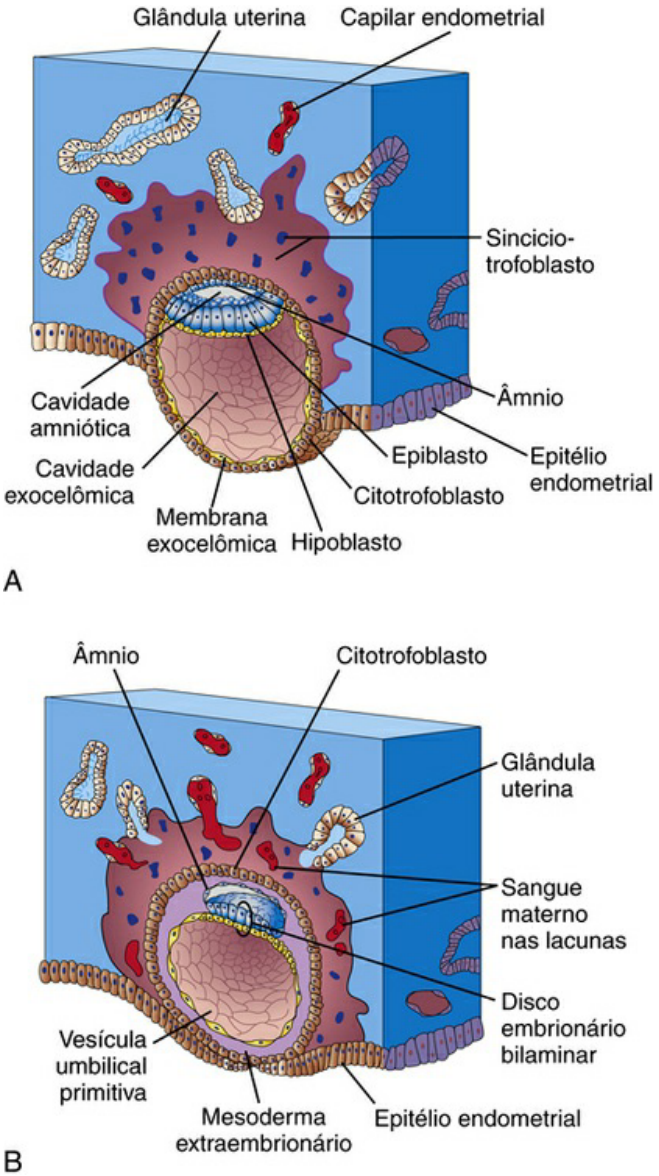


FIGURA 3-1 Implantação de um blastocisto no endométrio. O tamanho real do **concepto** é de aproximadamente 0,1 mm, o tamanho do ponto final desta frase. **A**, Desenho de uma secção de um blastocisto parcialmente implantado no endométrio uterino (cerca de 8 dias). Note a cavidade amniótica em forma de fenda. **B**, Desenho de uma secção de um blastocisto com cerca de 9 dias, implantado no endométrio. Note as lacunas aparecendo no sinciciotrofroblasto.

Término da implantação do blastocisto

A implantação do blastocisto termina durante a segunda semana. Ela ocorre durante um período restrito entre 6 e 10 dias após a ovulação e a fecundação. Conforme o blastocisto se implanta (Fig. 3-1*A*), mais o trofoblasto entra em contato com o endométrio e se diferencia em duas camadas:

- Uma camada interna, o citotrofoblasto, que é mitoticamente ativa (isto é, figuras mitóticas são visíveis) e forma novas células que migram para a massa crescente de sinciciotrofoblasto, onde se fundem e perdem as membranas celulares.
- O sinciciotrofoblasto, uma massa multinucleada que se expande rapidamente, na qual nenhum limite celular é visível.

O **sinciciotrofoblasto** é erosivo e invade o tecido conjuntivo endometrial enquanto o blastocisto vagarosamente vai se incorporando ao endométrio (Fig. 3-2). As **células sinciciotrofoblásticas** deslocam as células endometriais no local de implantação. As células endometriais sofrem **apoptose** (morte celular programada), o que facilita a invasão.

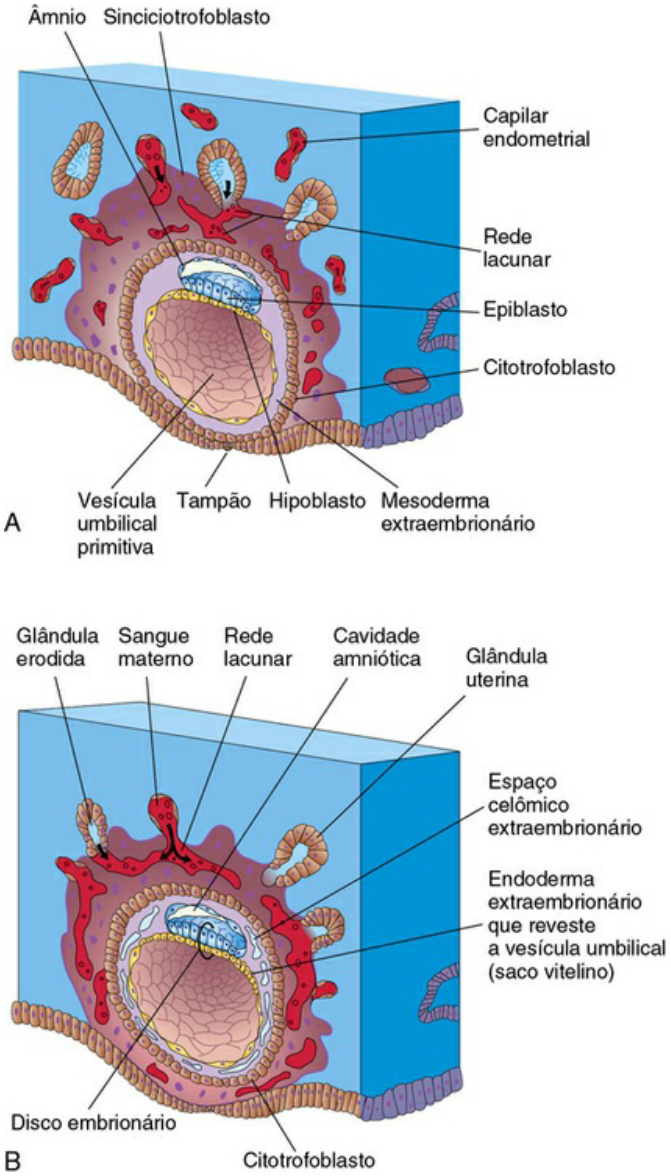


FIGURA 3-2 Blastocisto implantado. **A**, 10 dias. **B**, 12 dias. Este estágio de desenvolvimento é caracterizado pela comunicação das redes lacunares cheias de sangue. Note em **B** que aparecem os **espaços celômicos** no mesoderma extraembrionário, formando o início do **celoma (cavidade) extraembrionário.**

Os mecanismos moleculares da implantação envolvem a sincronização entre o blastocisto invasor e um endométrio receptivo. As microvilosidades das células endometriais, as moléculas de adesão celular (integrinas), citocinas, protaglandinas, hormônios (gonadotrofina coriônica humana [hCG] e progesterona), fatores de crescimento, enzimas de matriz extracelular e outras enzimas (metaloproteinases de matriz e proteína quinase A) têm o papel de tornar o endométrio mais receptivo. Além disso, as células endometriais ajudam a controlar a profundidade de penetração do blastocisto.

As células do tecido conjuntivo ao redor do local da implantação acumulam glicogênio e lipídios e assumem um aspecto poliédrico (muitos lados). Algumas dessas células, as **células deciduais,** se degeneram nas proximidades do sinciciotrofoblasto invasor. O sinciciotrofoblasto engolfa essas células que servem como uma rica fonte de nutrientes para o embrião. O **sinciciotrofoblasto** produz um hormônio glicoproteico, o **hCG**, que entra na circulação sanguínea materna através de cavidades isoladas (**lacunas**) no sinciciotrofoblasto (Fig. 3-1*B*); o hCG mantém a atividade hormonal do corpo lúteo no ovário, durante a gestação. O **corpo lúteo** é uma estrutura glandular endócrina que secreta estrogênio e progesterona para manter a gestação (Capítulo 2, Fig. 2-11). Radioimunoensaios altamente sensíveis são usados para detectar o hCG e formam a base dos **testes de gravidez**. Uma quantidade suficiente de hCG é produzida pelo sinciociotrofoblasto no final da segunda semana para resultar em um teste de gravidez positivo, mesmo que a mulher não saiba que possa estar grávida.

Formação da cavidade amniótica, do disco embrionário e da vesícula umbilical

Com a progressão da implantação do blastocisto, surge um pequeno espaço no embrioblasto; o primórdio da **cavidade amniótica** (Figs. 3-1*A* e 3-2*B*). Logo, as células amniogênicas (formadoras do âmnio), os **amnioblastos**, se separam do epiblasto e formam o **âmnio**, que reveste a cavidade amniótica. Concomitantemente, ocorrem mudanças morfológicas no **embrioblasto** (massa celular da qual se desenvolve o embrião) que resultam na formação de uma placa bilaminar, quase circular, de células achatadas. O **disco embrionário**, que é formado por duas camadas (Fig 3-2*A* e *B*):

- O **epiblasto**, uma camada mais espessa, constituída de células cilíndricas altas, voltadas para a cavidade amniótica.
- O **hipoblasto**, composto de células cuboides pequenas adjacentes à cavidade exocelômica.

O **epiblasto** forma o assoalho da cavidade amniótica e está perifericamente em continuidade com o âmnio. O **hipoblasto** forma o teto da cavidade exocelômica (Fig. 3-1*A*) e é contínuo à delgada **membrana exocelômica**. Essa membrana, juntamente com o hipoblasto, reveste a **vesícula umbilical primitiva**. O disco embrionário agora situa-se entre a cavidade amniótica e a vesícula (Fig. 3-1*B*). As células do endoderma da vesícula produzem uma camada de tecido conjuntivo, o **mesoderma extraembrionário** (Fig. 3-2*A*), que passa a envolver o âmnio e a vesícula umbilical. A vesícula umbilical e a cavidade amniótica possibilitam os movimentos morfogenéticos das células do disco embrionário.

Assim que se formam o âmnio, o disco embrionário e a vesícula umbilical aparecem **lacunas** (pequenos espaços) no sinciciotrofoblasto (Figs. 3-1*A* e 3-2). As lacunas são preenchidas por um mistura de sangue materno proveniente dos capilares endometriais rompidos e os restos celulares das glândulas uterinas erodidas (Capítulo 2, Fig. 2-6*C*). Esse fluido dos espaços lacunares, o **embriotrofo**, chega ao disco embrionário por difusão e fornece material nutritivo para o embrião.

A comunicação dos capilares endometriais rompidos com as lacunas no sinciciotrofoblasto estabelece a **circulação uteroplacentária primitiva**. Quando o sangue materno flui para **rede lacunar** (Fig. 3-2*A* e *B*), o oxigênio e as substâncias nutritivas passam para o embrião. O **sangue oxigenado** passa para as lacunas a partir das **artérias endometriais espiraladas** (Capítulo 2, Fig 2-6*C*), e o **sangue pouco oxigenado** é removido das lacunas pelas veias endometriais.

No **décimo dia, o concepto** (embrião e membranas) está completamente implantado no endométrio uterino (Fig. 3-2*A*). Inicialmente, existe uma falha superficial no epitélio endometrial que logo é fechada por um **tampão**, um coágulo sanguíneo fibrinoso (Fig. 3-2*A*). Por volta do 12° dia, o epitélio quase totalmente regenerado recobre o tampão (Fig. 3-3*B*). Isso resulta parcialmente da sinalização de AMPc e progesterona. Assim que o concepto se implanta, as células do tecido conjuntivo endometrial continuam passando por transformações: é a **reação decidual**. As células incham devido ao acúmulo de glicogênio e lipídios no citoplasma. A principal função da reação decidual é fornecer nutrientes para o embrião e um local imunologicamente privilegiado para o concepto.

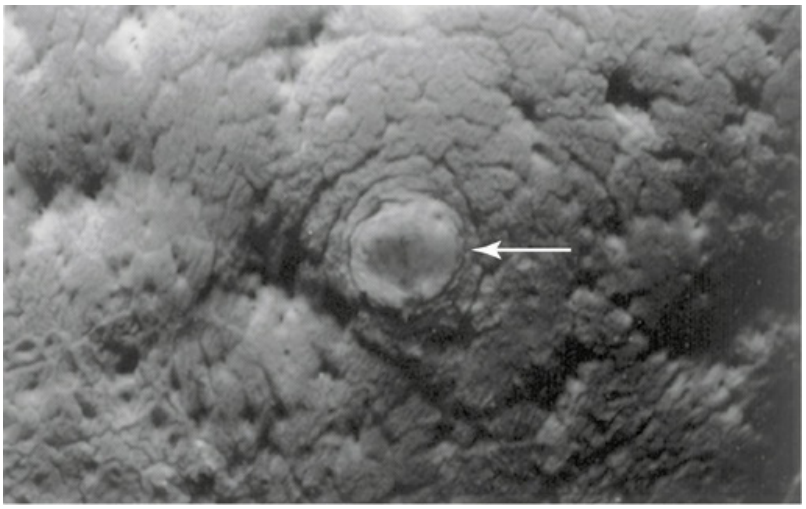


FIGURA 3-3 Fotografia da superfície endometrial do corpo do útero, mostrando o local de implantação do embrião de 12 dias mostrado na Figura 3-4. O **concepto** implantado causa uma pequena elevação (*seta*) (8x). (De Hertig AT, Rock J: Two human ova of the pre-villous stage, having an ovulation age of about eleven and twelve days respectively, *Contrib Embryol Carnegie Inst* 29:127, 1941. Cortesia de Carnegie Institution of Washington, DC.)

Em um **embrião de 12 dias**, as **lacunas sinciociotrofoblásticas** adjacentes se fusionam para formar a **rede lacunar** (Figs. 3-4 e 3-2*B*), dando ao sinciciotrofoblasto uma aparência esponjosa. As redes lacunares, particularmente ao redor do polo embrionário, são os primórdios dos **espaços intervilosos da placenta** (Capítulo 7, Fig. 7-5). Os capilares endometriais ao redor do embrião implantado se tornam congestos e dilatados, formando os **sinusoides maternos**, vasos terminais de paredes finas e mais largos do que os capilares normais (Fig. 3-5*A*). A formação dos vasos sanguíneos no **estroma endometrial** (estrutura de tecido conjuntivo) está sob a influência do estrogênio e da progesterona. *A expressão de conexina 43 (Cx43), uma proteína de junção comunicante, possui um papel decisivo na angiogênese do local de implantação e na manutenção da gestação.*

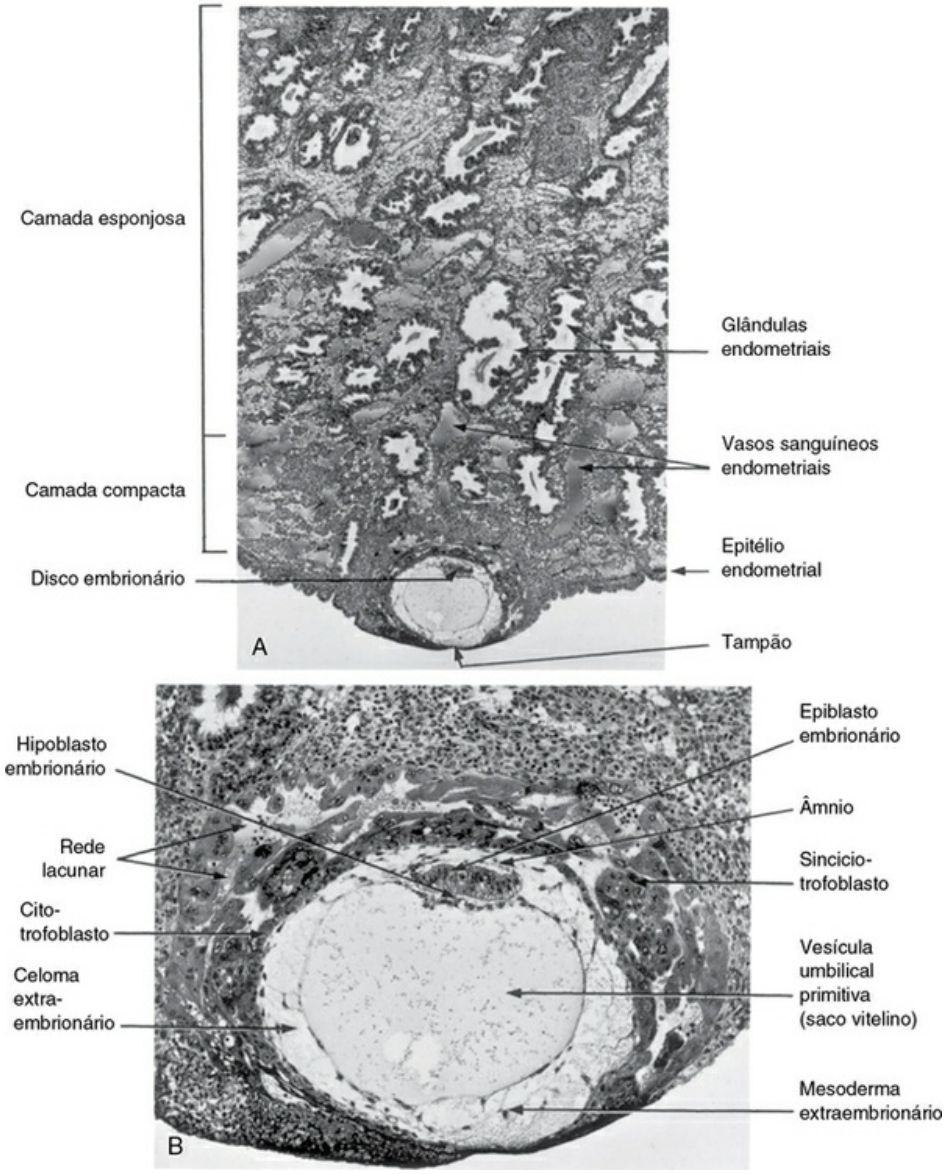


FIGURA 3-4 Blastocisto implantado. **A**,Secção do local de implantação do embrião de 12 dias descrito na Figura 3-3. O embrião está implantado superficialmente na camada compacta do endométrio (30x). **B**, Aumento maior do concepto e do endométrio uterino ao redor (100x). Lacunas (pequenas cavidades) contendo sangue materno são visíveis no sinciciotrofoblasto. (De Hertig AT, Rock J: Two human ova of the pre-villous stage, having an ovulation age of about eleven and twelve days respectively, *Contrib Embryol Carnegie Inst* 29:127, 1941. Cortesia de Carnegie Institution of Washington, DC.)

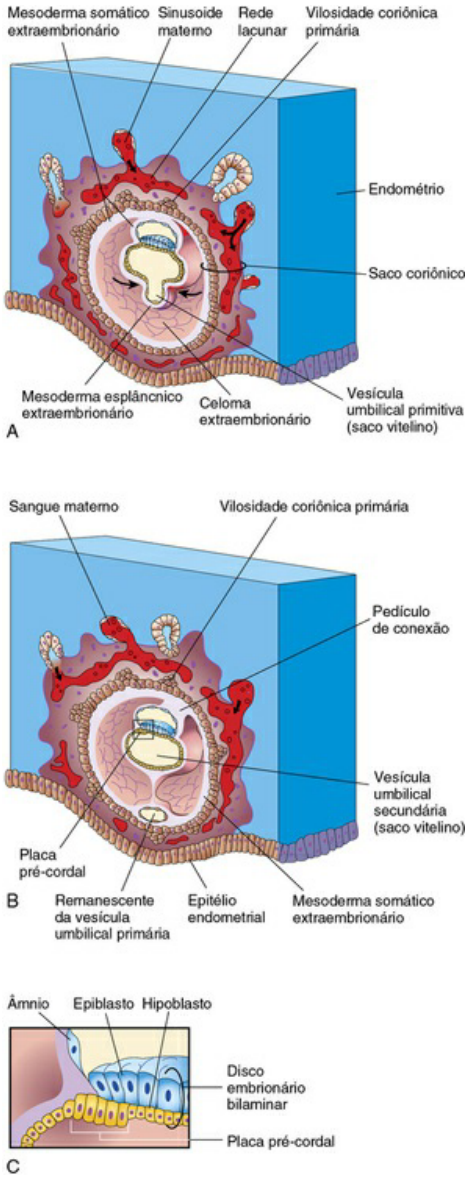


FIGURA 3-5 Desenhos de secções de embriões humanos implantados, baseados principalmente nos estudos de Hertig e colaboradores (1956). Observe (1) a falha no epitélio endometrial desapareceu; (2) a formação de uma pequena vesícula umbilical secundária; (3) uma grande cavidade, o celoma extraembrionário, agora envolve a vesícula umbilical e o âmnio, exceto onde o âmnio está preso ao córion pelo pedículo de conexão; e (4) o celoma extraembrionário divide o mesoderma extraembrionário em duas camadas: o mesoderma somático extraembrionário, que reveste o trofoblasto e cobre o âmnio; e o mesoderma esplâncnico extraembrionário em torno da vesícula umbilical. **A**, Um embrião de 13 dias, mostrando a redução de tamanho relativo à vesícula umbilical primitiva e o início do aparecimento das vilosidades coriônicas primárias. **B**, Um embrião aos 14 dias, mostrando a vesícula umbilical secundária recém-formada e a localização da placa pré-cordal em seu teto. **C**, Detalhe da placa pré-cordal destacada em **B**.

Os sinusoides são erodidos pelo sinciciotrofoblasto e o sangue materno flui livremente para dentro da rede lacunar (Figs. 3-4*B* e 3-8*B*). O trofoblasto absorve o fluido nutritivo proveniente da rede lacunar, que é transferido para o embrião. *O crescimento do disco embrionário bilaminar é lento* quando comparado com o crescimento do trofoblasto (Figs. 3-1, 3-2 e 3-8). O embrião implantado de 12 dias produz uma leve elevação na superfície endometrial que se projeta para a cavidade uterina (Figs. 3-3 e 3-4).

Conforme ocorrem mudanças no trofoblasto e no endométrio, o mesoderma extraembrionário aumenta e aparecem **espaços celômicos extraembrionários** isolados dentro dele (Figs. 3-2*B* e 3-4*B*). Esses espaços rapidamente se fundem e formam uma grande cavidade isolada, o **celoma extraembrionário** (Fig. 3-5*A*). Essa cavidade cheia de fluido envolve o âmnio e a vesícula umbilical, exceto onde eles estão aderidos ao **córion** (membrana fetal mais externa) pelo **pedículo de conexão** (Fig. 3-8*A* e *B*). Com a formação do celoma extraembrionário, a vesícula umbilical primitiva diminui e se forma a **vesícula umbilical secundária** um pouco menor (Fig. 3-5*B*). Essa vesícula menor é formada por células endodérmicas extraembrionárias que migram do hipoblasto do interior da vesícula umbilical primitiva (Fig. 3-6). Durante a formação da vesícula umbilical secundária, uma grande parte da vesícula umbilical primitiva se desprende, deixando uma vesícula remanescente (Fig. 3-5*B*). *A vesícula umbilical dos humanos não contém vitelo;* entretanto, possui funções

importantes – por exemplo, ela é o local de origem das células germinativas primordiais (Capítulo 12). Ela pode ter função também na transferência seletiva de nutrientes para o embrião.

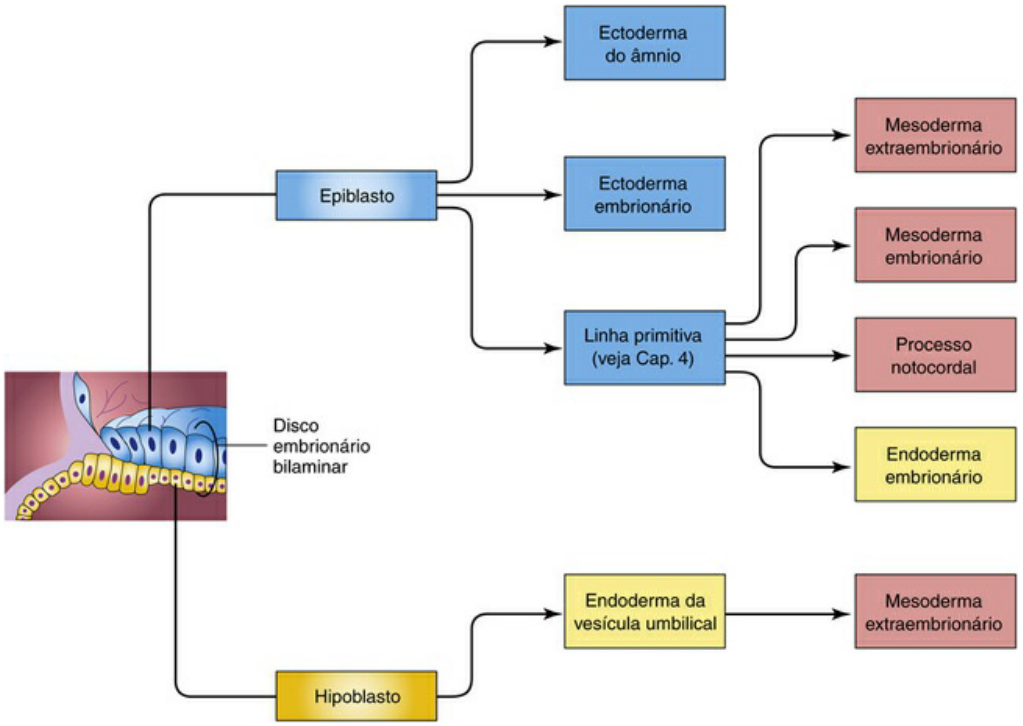


FIGURA 3-6 Origem dos tecidos embrionários. As cores nos retângulos são usadas nos desenhos das secções do embrião.

Desenvolvimento do saco coriônico

O final da segunda semana é marcado pelo aparecimento das **vilosidades coriônicas primárias** (Fig. 3-5*A* e *B*). As vilosidades (processos vasculares do córion) formam colunas com revestimentos sinciciais. As extensões celulares crescem para dentro do sinciciotrofoblasto. Acredita- se que o crescimento dessas extensões seja induzido pelo **mesoderma somático extraembrionário** subjacente. As projeções celulares formam as **vilosidades coriônicas primárias** (Fig. 3-5*A* e *B*), que são o primeiro estágio de desenvolvimento das vilosidades coriônicas da **placenta** (órgão fetomaternal de troca metabólica entre o embrião e a mãe).

O **celoma extraembrionário** divide o mesoderma extraembrionário em duas camadas (Fig. 3-5*A* e *B*):

- O **mesoderma somático extraembrionário**, que reveste o trofoblasto e cobre o âmnio.
- O **mesoderma esplâncnico extraembrionário**, que envolve a vesícula umbilical.

O mesoderma somático extraembrionário e as duas camadas do trofoblasto formam o **córion** (membrana fetal mais externa), que forma a parede do **saco coriônico** (Fig. 3-5*A* e *B*). O embrião, o saco amniótico e a vesícula umbilical estão suspensos dentro desse saco pelo pedículo de conexão. (O termo **vesícula umbilical** é mais apropriado porque o saco vitelino não contém vitelo em humanos.) O celoma extraembrionário é o primórdio da **cavidade coriônica**.

A **ultrassonografia transvaginal** (endovaginal) é usada para medir o diâmetro do saco coriônico (Fig. 3-7). Essa medida é importante para a avaliação do desenvolvimento embrionário inicial e da progressão da gestação.

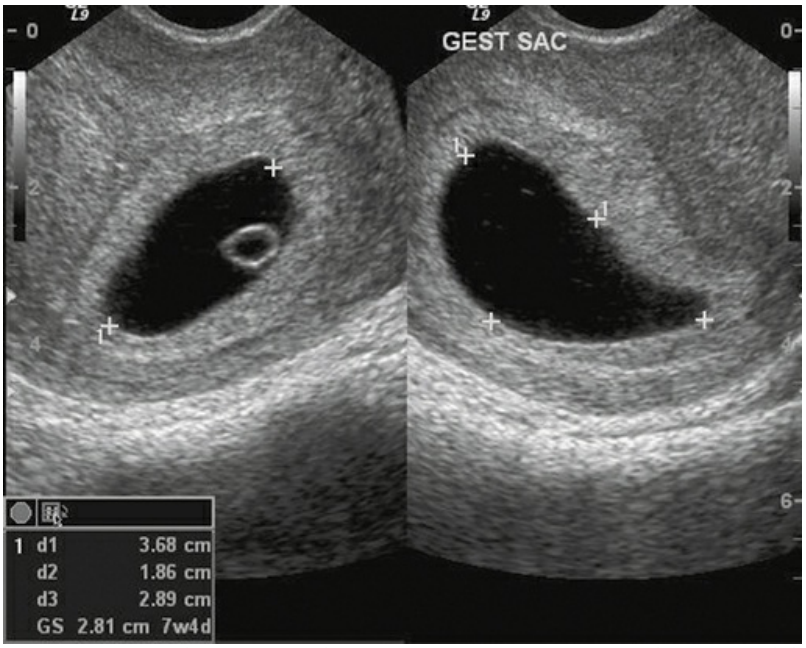


FIGURA 3-7 Ultrassonografia endovaginal (sagital e axial) de um saco coriônico precoce (5 semanas) (+). O diâmetro médio do saco coriônico é calculado pela soma das três dimensões ortogonais (d1, d2, d3). A vesícula umbilical secundária também pode ser observada na imagem da esquerda.

Um embrião de 14 dias ainda tem o formato de um **disco embrionário bilaminar** plano (Figs. 3-8B e 3-5*C*), mas as **células hipoblásticas** de uma área localizada são agora cilíndricas e formam um região circular espessada, a **placa pré-cordal** (Fig. 3-5*B* e *C*). Essa placa indica o local da boca e é um importante organizador da região da cabeça.

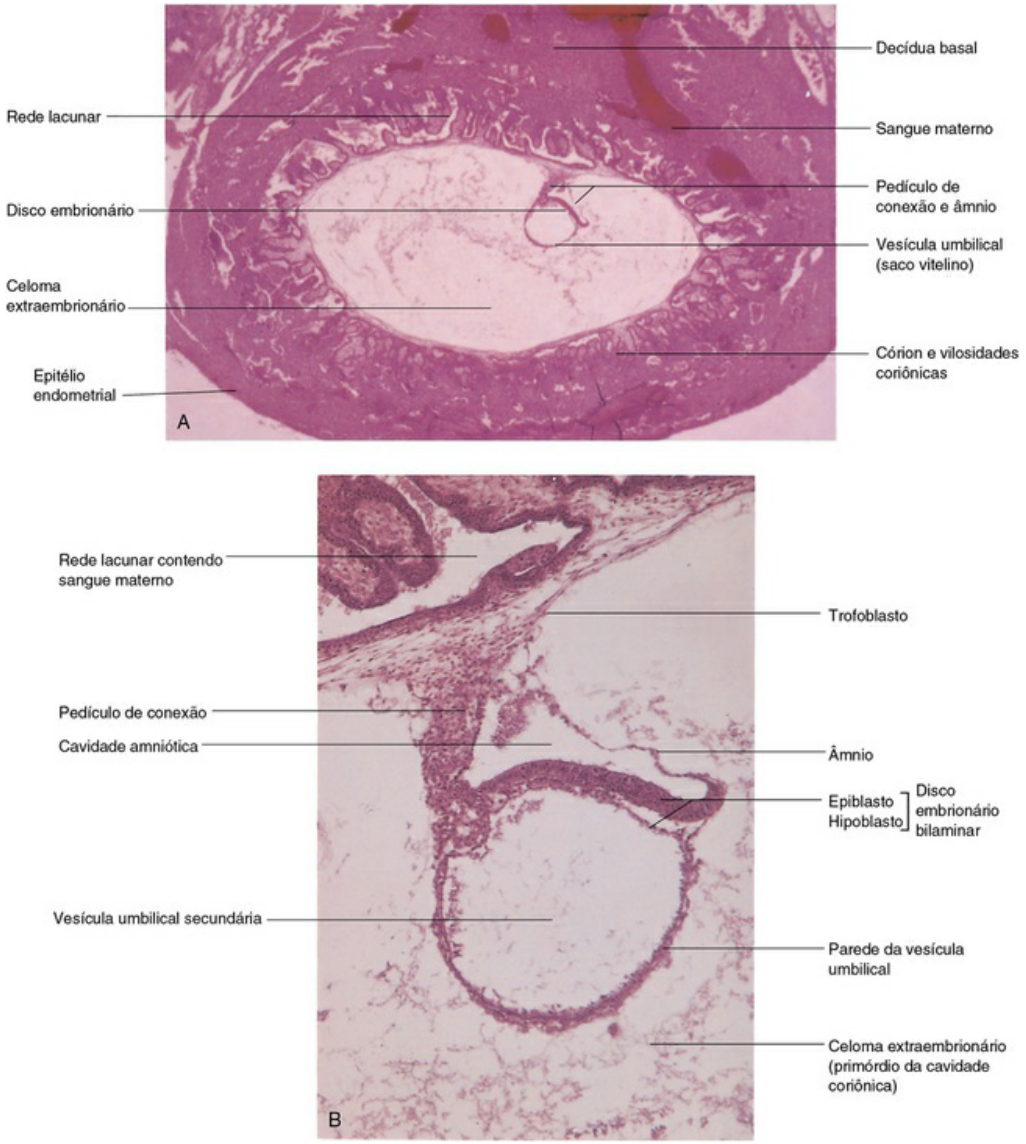


FIGURA 3-8 Fotomicrografias de secções longitudinais de um embrião de 14 dias implantado. Note o grande tamanho do celoma extraembrionário. **A**, Vista em pequeno aumento (18x). **B**, Vista em grande aumento (95x). O embrião está representado pelo disco embrionário bilaminar composto pelo epiblasto e hipoblasto. (De Nishimura H, editor: Atlas of human prenatal histology, Tokyo, Igaku-Shoin, 1983.)

Locais de implantação do blastocisto

A implantação do blastocisto normalmente ocorre no endométrio da região superior do corpo do útero, um pouco mais frequente na parede posterior do que na parede anterior do útero (Fig. 3-10). A implantação do blastocisto pode ser detectada por **ultrassonografia** e por **radioimunoensaio** altamente sensíveis **para hCG**, já no final da segunda semana (Fig. 3-9).

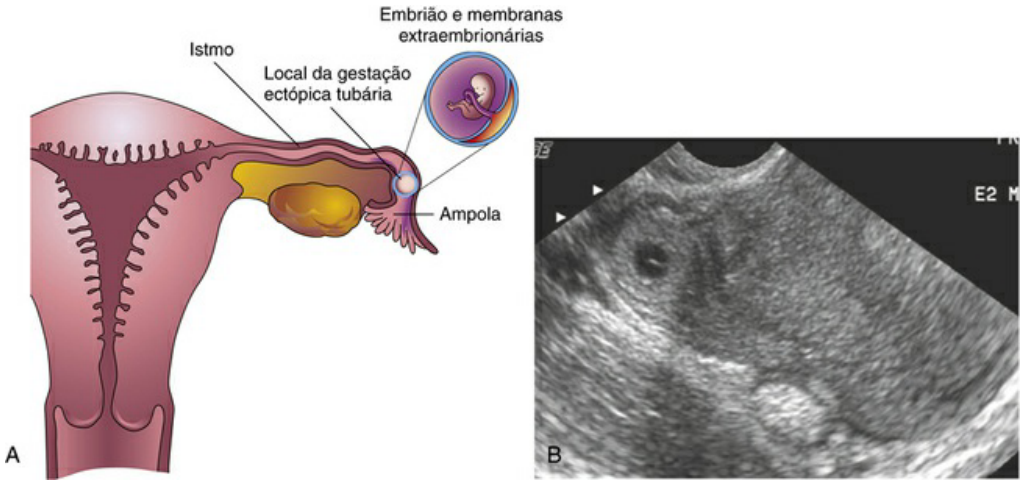


FIGURA 3-9 **A**, Secção frontal do útero e da tuba uterina esquerda, ilustrando uma gestação ectópica na ampola da tuba uterina. **B**, Gestação ectópica tubária. Ultrassonografia axial endovaginal do fundo do útero e da região do istmo da tuba uterina direita. A massa escura em formato de anel é um saco coriônico ectópico de 4 semanas na tuba uterina.

Resumo da implantação

A implantação do blastocisto no endométrio uterino inicia- se no fim da primeira semana (Capítulo 2, Fig. 2-19*B*) e é completada no final da segunda semana (Fig. 3-2*B*). Os eventos moleculares e celulares relacionados com a implantação são complexos. A implantação pode ser resumida como se segue:

- A **zona pelúcida se degenera** (dia 5). O desaparecimento dela resulta do crescimento do blastocisto e da degeneração causada por lise enzimática. As **enzimas líticas** são liberadas pelo acrossoma dos espermatozoides que rodeiam e parcialmente penetram a zona pelúcida.
- O **blastocisto adere** ao epitélio endometrial (dia 6).
- O **trofoblasto se diferencia em duas camadas**, o sinciciotrofoblasto e o citotrofoblasto (dia 7).
- O **sinciciotrofoblasto provoca a erosão do tecido endometrial** e o blastocisto começa a se implantar ao endométrio (dia 8).
- **Surgem lacunas cheias de sangue** no sinciciotrofoblasto (dia 9).
- O **blastocisto penetra o epitélio endometrial** e a falha é preenchida por um tampão (dia 10).
- Ocorre a **formação da rede lacunar** pela fusão de lacunas adjacentes (dias 10 e 11).
- O **sinciciotrofoblasto provoca a erosão dos vasos sanguíneos endometriais**, permitindo que o sangue materno entre nas redes lacunares e saia delas, estabelecendo, assim, a circulação uteroplacentária (dias 11 e 12).
- A **falha do epitélio endometrial é reparada** (dias 12 e 13).
- As **vilosidades coriônicas primárias** se desenvolvem (dias 13 e 14).

Implantações extrauterinas

Algumas vezes os blastocistos se implantam fora do útero (lugares ectópicos). Essas implantações resultam em **gestações ectópicas**; 95% a 98% das implantações ectópicas ocorrem nas tubas uterinas, *mais frequentemente na ampola e no istmo* (Figs. 3-9, 3-10 e 3-11, e Cap. 2, Fig. 2-6*B*). A incidência de gestações ectópicas tem aumentado na maioria dos países, variando de uma em 80 a uma em 250 gestações, dependendo parcialmente do nível socioeconômico da população. Nos Estados Unidos, a incidência de gestações ectópicas é de aproximadamente 2% do total de gestações; *a gestação tubária é a principal causa de mortes maternas durante o primeiro trimestre.*

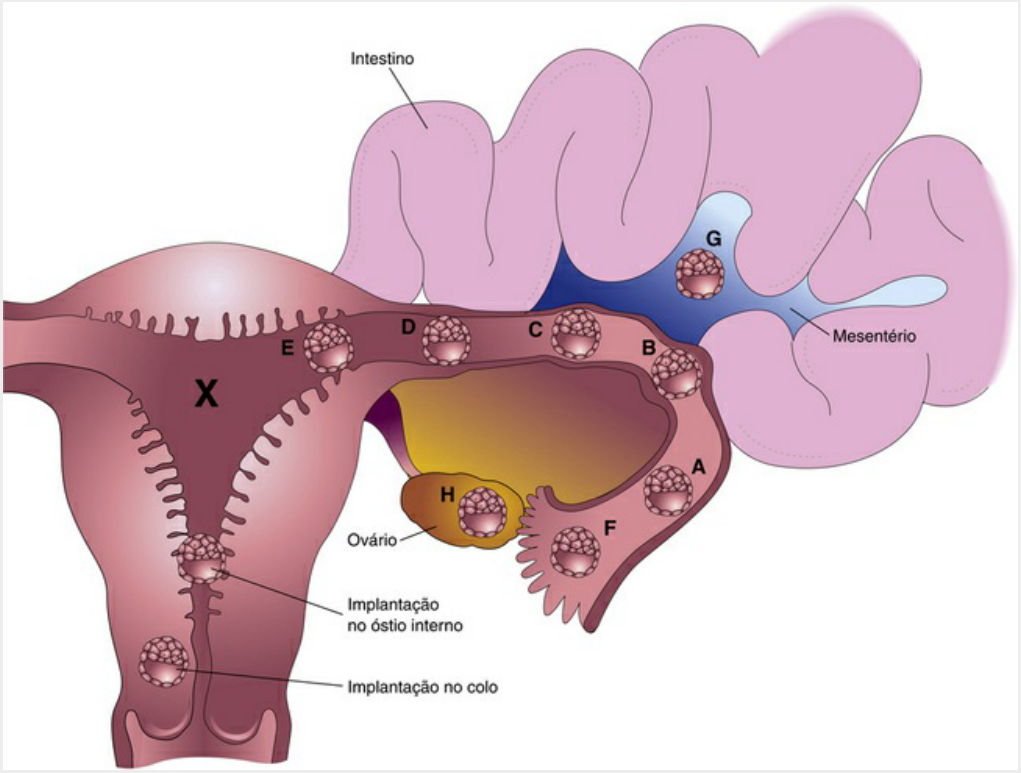


FIGURA 3-10 Locais de implantação do blastocisto. O local usual na parede posterior do útero está indicado por um X. A ordem aproximada de frequência de implantações ectópicas está indicada alfabeticamente (**A**, mais comum; **H**, menos comum). **A-F**, gestações tubárias; **G**, gestação abdominal; **H,** gestação ovariana. As gestações tubárias são o tipo mais comum de gestação ectópica. Embora apropriadamente incluída como um local de gravidez uterina, a gravidez no colo é frequentemente considerada uma gravidez ectópica.

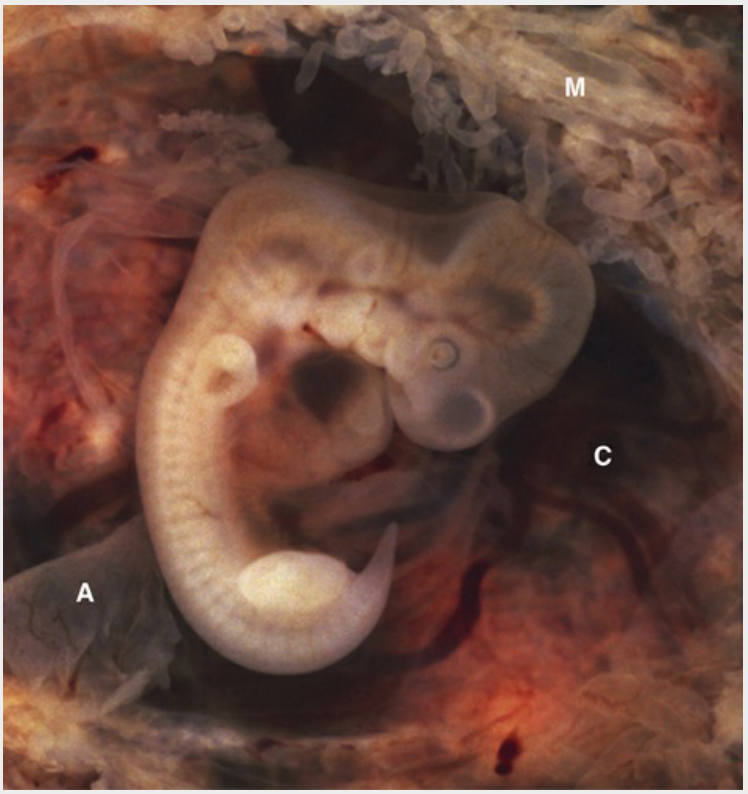


FIGURA 3-11 Gestação tubária. A tuba uterina foi removida cirurgicamente e seccionada para mostrar o embrião de 5 semanas de idade (10 mm de comprimento cabeça-nádegas) dentro do saco coriônico aberto (C). Note os fragmento do âmnio (A) e as delgadas dobras da mucosa tubária (M) se projetando para o lúmen da tuba.

Uma mulher com **gestação tubária** apresenta os sintomas e sinais de gravidez. Ela pode também apresentar dor e sensibilidade abdominal devido à distensão da tuba uterina, ao sangramento anormal e à

irritação do peritônio pélvico (**peritonite**). *A dor pode ser confundida com apendicite se a gestação acontecer na tuba uterina direita.* A gestação ectópica produz β-hCG mais lentamente do que as gestações normais; consequentemente as dosagens de β-hCG podem dar um resultado falso-negativo, quando realizadas muito cedo. A **ultrassonografia transvaginal** é muito útil na detecção precoce de gestações ectópicas tubárias (Fig. 3-9).

Existem várias causas para uma gestação tubária e elas estão frequentemente relacionadas a fatores que atrasam ou impedem o transporte do zigoto em clivagem para o útero, por exemplo, por aderência na mucosa da tuba uterina ou por obstrução da tuba causada por cicatriz resultante de **doença inflamatória pélvica**. Geralmente, a gravidez ectópica tubária leva à ruptura da tuba uterina e à hemorragia na cavidade abdominal durante as primeiras oito semanas, seguida de morte do embrião. *A ruptura da tuba e a hemorragia são ameaças para a vida da mãe.* Geralmente, a tuba afetada e o concepto são removidos cirurgicamente (Fig. 3-11).

Quando o blastocisto se implanta no **istmo da tuba uterina** (Fig. 3-10*D* e veja Cap. 2, Fig. 2-6*B*), a tuba uterina tende a se romper precocemente por ser a região mais estreita e relativamente pouco expansível, e há, frequentemente, uma extensa hemorragia, provavelmente causado pelas muitas anastomoses entre vasos ovarianos e uterinos presentes nessa área. Quando o blastocisto se implanta na região uterina (intramural) da tuba (Fig. 3-10*E*) ele pode se desenvolver por até oito semanas antes de ser expulso. Quando uma gestação tubária intramural se rompe, geralmente ocorre um sangramento profuso.

Um blastocisto que se implanta na ampola ou nas fímbrias da tuba uterina (Fig. 3-10*A* e veja Cap. 2, Fig. 2-10*A*) pode ser expelido para a cavidade peritoneal, onde normalmente ele se implanta na **bolsa retrouterina** (uma bolsa formada por uma dobra do peritônio entre o reto e o útero). Em casos excepcionais, uma **gestação abdominal** pode chegar a termo e o feto pode ser removido com vida por meio de uma laparotomia. Normalmente, entretanto, a placenta se adere aos órgãos abdominais (Fig. 3-10*G*), o que causa sangramento intraperitoneal bastante considerável. *Uma gestação abdominal aumenta o risco de morte da mãe por hemorragia* por um fator de 90 quando comparada com uma gestação intrauterina, e sete vezes mais quando comparada com uma gestação tubária. Em casos muito incomuns, um concepto abdominal (embrião/feto e membranas) morre e não é detectado; o feto se calcifica formando um "feto de pedra", ou **litopédio (do grego: *lithos*,** pedra + ***paidion*,** criança)

As gestações heterotópicas (intrauterina e extrauterina simultaneamente) são raras, ocorrendo aproximadamente 1 em 8.000 a 30.000 gestações concebidas normalmente. A incidência é muito maior (aproximadamente 3 em 1.000) em mulheres tratadas com fármacos; **que induzem a ovulação** como parte das tecnologias de reprodução assistida. A gestação ectópica é mascarada inicialmente pela presença da gestação uterina. Normalmente, a gestação ectópica pode ser interrompida por remoção cirúrgica da tuba uterina envolvida sem interferir na gestação intrauterina (Fig. 3-11).

As implantações cervicais (no colo uterino) são raras (Fig. 3-10); em alguns casos, a placenta se adere fortemente ao tecido fibromuscular do colo uterino, frequentemente resultando em sangramento, o que requer intervenção cirúrgica subsequente, tais como a **histerectomia** (excisão do útero).

Resumo da segunda semana

- Assim que o blastocisto completa a implantação no endométrio uterino ocorre uma **rápida proliferação e diferenciação do trofoblasto**.
- As mudanças no endométrio resultantes da adaptação desses tecidos em preparação para a implantação são denominadas de **reação decidual**.
- Concomitantemente, **forma-se a vesícula umbilical primitiva** e ocorre o desenvolvimento do **mesoderma extraembrionário.** O celoma (cavidade) extraembrionário forma-se a partir de espaços presentes no mesoderma extraembrionário. Posteriormente, o celoma se torna a **cavidade coriônica.**
- A vesícula umbilical primitiva diminui e desaparece gradativamente conforme ocorre o **desenvolvimento da vesícula umbilical secundária**.
- A cavidade amniótica **aparece** entre o citotrofoblasto e o embrioblasto.
- O **embrioblasto se diferencia** em um disco embrionário bilaminar formado pelo **epiblasto**, voltado para a cavidade amniótica, e pelo **hipoblasto**, adjacente à cavidade blastocística.
- O **desenvolvimento da placa pré-cordal**, um espessamento localizado no hipoblasto, indica a futura região cranial do embrião e o futuro local da boca; a placa pré-cordal também é um importante organizador da região da cabeça.

Placenta prévia

A implantação do blastocisto no segmento inferior do útero, próximo ao óstio interno do colo, resulta em placenta prévia, uma placenta que cobre parcial ou totalmente o óstio (Fig. 3-10). A placenta prévia pode causar sangramento por causa da sua separação prematura durante a gravidez ou no momento do parto (Capítulo 7).

Aborto

- **Aborto** (do latim *aboriri*, falhar). É uma parada prematura no desenvolvimento e a expulsão de um **concepto** do útero ou expulsão de um embrião ou feto antes que ele esteja viável, ou seja, capaz de sobreviver fora do útero. O feto abortado é o resultado final de um abortamento. Existem alguns tipos de abortamentos.
- **Ameaça de aborto** (sangramento com possibilidade de aborto) é uma complicação em aproximadamente 25% das gestações clinicamente aparentes. Apesar dos esforços para impedir o aborto, cerca de metade desses embriões acaba abortada.
- **Aborto espontâneo** é o termino da gestação que ocorre naturalmente antes da 20ª semana de gestação. É muito comum durante a terceira semana após a fecundação. Aproximadamente 15% das gestações terminam em aborto espontâneo, normalmente durante as primeiras 12 semanas.
- **Aborto habitual** é a expulsão espontânea de um embrião ou feto morto ou não viável em três ou mais gestações consecutivas.
- **Aborto induzido** é um nascimento que é induzido medicamente antes de 20 semanas (isto é, antes do feto ser viável).
- **Aborto completo** é aquele em que todas as estruturas da concepção (embrião e membranas) são expelidos do útero.
- **Aborto retido** ocorre quando um concepto permanece no útero depois da morte do embrião ou feto.

Aborto espontÂneo de embriões e fetos

Os **abortos espontâneos** ocorrem dentro das 12 primeiras semanas de gestação, com uma frequência de 10% a 20% dos casos. A maioria dos abortos espontâneos ocorre durante as três primeiras semanas. **Abortos espontâneos esporádicos e recorrentes** são dois dos problemas ginecológicos mais comuns. É difícil estabelecer a frequência dos abortos espontâneos precoces, porque frequentemente ocorrem antes que a mulher saiba que está grávida. Um aborto espontâneo que ocorre vários dias após a primeira ausência de menstruação é provavelmente confundido com um atraso na menstruação.

Mais de 50% dos abortos espontâneos conhecidos resultam de anomalias cromossômicas. A maior incidência de abortos precoces em mulheres de mais idade resulta, provavelmente, do aumento da frequência da **não disjunção durante a oogênese** (Capítulo 2). Foi estimado que 30% a 50% de todos os zigotos nunca se desenvolvem em blastocistos e nem se implantam. A falha do blastocisto em se implantar pode ser causada por pouco desenvolvimento do endométrio; entretanto, em muitos casos, provavelmente existem anomalias cromossômicas letais no embrião. Existe maior incidência de abortos espontâneos em fetos com defeitos no tubo neural, com fenda labial e fenda palatina.

Inibição da implantação

A administração de doses relativamente altas de progesterona e/ou estrogênio (“pílula do dia seguinte”) durante vários dias, começando logo após uma relação sexual não protegida, geralmente não impede a fecundação, mas frequentemente impede a implantação do blastocisto. Uma alta dose de **dietilestilbestrol**, administrado diariamente durante 5 a 6 dias, também pode acelerar a passagem do zigoto em clivagem ao longo da tuba uterina. Normalmente, o endométrio chega até a fase secretora do ciclo menstrual enquanto o zigoto se forma, sofre as clivagens e entra no útero. A grande quantidade de estrogênio perturba o equilíbrio normal, entre estrogênio e progesterona, que é necessário para a preparação do endométrio para a implantação do blastocisto.

O dispositivo intrauterino (DIU), inserido no útero através da vagina e do colo, geralmente interfere na implantação por causar uma reação inflamatória local. Alguns desses dispositivos intrauterinos contêm progesterona, que é lentamente liberada e interfere no desenvolvimento do endométrio de modo que,

geralmente, não ocorre à implantação. Outros dispositivos possuem um envoltório de fio de cobre. O cobre é tóxico para os espermatozoides e também induz as células endometriais uterinas a produzir substâncias que também são tóxicas para os espermatozoides.

Problemas de Orientação Clínica

Caso 3-1

Uma mulher de 22 anos de idade, que se queixava de "peito frio" foi encaminhada para uma radiografia de tórax.

- É aconselhável examinar radiologicamente o tórax de uma mulher sadia durante a última semana de seu ciclo menstrual?
- É provável que se desenvolvam defeitos congênitos no concepto se ela estiver grávida?

Caso 3-2

Uma mulher tomou uma alta dose de estrogênio (duas vezes por dia) para interromper uma possível gestação.

- Se tivesse ocorrido fecundação, qual seria o mecanismo de ação desse hormônio?
- Como os leigos chamam esse tipo de tratamento médico? É isso o que a mídia chama de "pílula do aborto"? Se não for, explique o mecanismo de ação do tratamento hormonal.
- Quão cedo uma gravidez pode ser detectada?

Caso 3-3

Uma mulher com 23 anos de idade consultou o médico por causa de uma forte dor abdominal na região inferior direita. Ela relatou não ter tido duas menstruações. Foi feito o diagnóstico de gestação ectópica.

- Quais técnicas podem ser utilizadas para confirmar esse diagnóstico?
- Qual é o local mais provável de uma implantação extrauterina?
- Como você imagina que o médico trataria essa condição?

Caso 3-4

Uma mulher de 30 anos de idade sofreu uma apendicectomia ao final de seu ciclo menstrual; 8 meses e meio mais tarde, teve um filho com anomalia congênita do encéfalo.

- A cirurgia poderia ter causado essa anomalia congênita na criança? Explique.

Caso 3-5

Uma mulher de 42 anos de idade, após muitos anos de tentativas, finalmente engravida. Ela estava preocupada com o desenvolvimento saudável do bebê.

- O que, provavelmente, o médico diria para essa mulher?
- Uma mulher com mais de 40 anos pode ter bebês normais?
- Quais testes e técnicas diagnósticas podem ser feitos?

A discussão desses problemas é apresentada no Apêndice, na parte final deste livro.

Bibliografia e leituras sugeridas

Basile, F., Di Cesare, C., Quagliozzi, L., et al. Spontaneous heterotopic pregnancy, simultaneous ovarian and intrauterine: a case report. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2012; 509:694.

Benirschke, K. Normal early development. In Creasy R.K., Resnik R., Iams J.D., et al, eds.: *Creasy and Resnik's maternal-fetal medicine: principles and practice*, ed 7, St. Louis: Saunders, 2014.

Bianchi, D. W., Wilkins-Haug, L. E., Enders, A. C., et al. Origin of extraembryonic mesoderm in experimental animals: relevance to chorionic mosaicism in humans. *Am J Med Genet*. 1993; 46:542.

Cadmak, H., Taylor, H. S. Implantation failure: treatment and clinical implications. *Hum Reprod Update*. 2011; 17:242.

Callen, P. W. Obstetric ultrasound examination. In Callen P.W., ed.: *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*, ed 5, Philadelphia: Saunders, 2008.

Cole, L. A. New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009; 7:8.

Capmas, P., Bouyer, J., Fernandez, H. Treatment of ectopic pregnancies in 2014: new answers to some old questions. *Fertil Steril*. 2014; 101:615.

Coulam, C. B., Faulk, W. P., McIntyre, J. A. Spontaneous and recurrent abortions. In: Quilligan, E.J., Zuspan, F.P., eds. *Current therapy in obstetrics and*

gynecology, vol 3. Philadelphia: Saunders; 1990.

Dickey, R. P., Gasser, R., Olar, T. T., et al. Relationship of initial chorionic sac diameter to abortion and abortus karyotype based on new growth curves for the 16 to 49 post-ovulation day. *Hum Reprod*. 1994; 9:559.

Enders, A. C., King, B. F. Formation and differentiation of extraembryonic mesoderm in the rhesus monkey. *Am J Anat*. 1988; 181:327.

FitzPatrick, D. R. Human embryogenesis. In Magowan B.A., Owen P., Thomson A., eds.: *Clinical obstetrics and gynaecology*, 3rd ed, Philadelphia: Saunders, 2014.

Galliano, D., Pellicer, A. MicroRNA and implantation. *Fertil Steril*. 1531; 101:2014.

Hertig, A. T., Rock, J. Two human ova of the pre-villous stage, having a development age of about seven and nine days respectively. *Contrib Embryol Carnegie Inst*. 1945; 31:65.

Hertig, A. T., Rock, J. Two human ova of the pre-villous stage, having a developmental age of about eight and nine days, respectively. *Contrib Embryol Carnegie Inst*. 1949; 33:169.

Hertig, A. T., Rock, J., Adams, E. C. A description of 34 human ova within the first seventeen days of development. *Am J Anat*. 1956; 98:435.

Hertig, A. T., Rock, J., Adams, E. C., et al. Thirty-four fertilized human ova, good, bad, and indifferent, recovered from 210 women of known fertility. *Pediatrics*. 1959; 23:202.

Kirk, E., Bottomley, C., Bourne, T. Diagnosing ectopic pregnancy and current concepts in the management of pregnancy of unknown location. *Hum Reprod Update*. 2014; 20:250.

Koot, Y. E., Teklenburg, G., Salker, M. S., et al. Molecular aspects of implantation failure. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1822(12):1943.

Levine, D. Ectopic pregnancy. In Callen P.W., ed.: *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*, ed 5, Philadelphia: Saunders, 2008.

Lindsay, D. J., Lovett, I. S., Lyons, E. A., et al. Endovaginal sonography: yolk sac diameter and shape as a predictor of pregnancy outcome in the first trimester. *Radiology*. 1992; 183:115.

Luckett, W. P. Origin and differentiation of the yolk sac and extraembryonic mesoderm in presomite human and rhesus monkey embryos. *Am J Anat*. 1978; 152:59.

Nogales F.F., ed. The human yolk sac and yolk sac tumors. New York: Springer-Verlag, 1993.

Quenby, S., Brosens, J. J. Human implantation: a tale of mutual maternal and fetal attraction. *Biol Reprod*. 2013; 88:81.

Saravelos, S. H., Regan, L. Unexplained recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014; 41:157.

Streeter, G. L. Developmental horizons in human embryos. Description of age group XI, 13 to 20 somites, and age group XII, 21 to 29 somites. *Contrib Embryol Carnegie Inst*. 1942; 30:211.

Zorn, A. M., Wells, J. M. Vertebrate endoderm development and organ formation. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2009; 25:221.

CAPÍTULO 4

Terceira Semana do Desenvolvimento Humano

Gastrulação: Formação das Camadas Germinativas

Linha Primitiva
- O Destino da Linha Primitiva

Processo Notocordal e Notocorda

Alantoide

Neurulação: Formação do Tubo Neural
- Placa Neural e Tubo Neural
- Formação da Crista Neural

Desenvolvimento dos Somitos

Desenvolvimento do Celoma Intraembrionário

Desenvolvimento Inicial do Sistema Cardiovascular
- Vasculogênese e Angiogênese
- Sistema Cardiovascular Primitivo

Desenvolvimento das Vilosidades Coriônicas

Resumo da Terceira Semana

Problemas de Orientação Clínica

O rápido desenvolvimento do embrião a partir do disco embrionário trilaminar durante a terceira semana (Fig. 4-2*H*) é caracterizado por:

- Aparecimento da linha primitiva.
- Desenvolvimento da notocorda.
- Diferenciação das três camadas germinativas.

A terceira semana do desenvolvimento coincide com a semana seguinte à primeira ausência do período menstrual, isto é, 5 semanas após o primeiro dia do último período menstrual normal. *Frequentemente, a interrupção da menstruação é a primeira indicação de que uma mulher pode estar grávida*. Aproximadamente 5 semanas após o último período menstrual normal, uma gravidez normal pode ser detectada por ultrassonografia (Fig. 4-1).

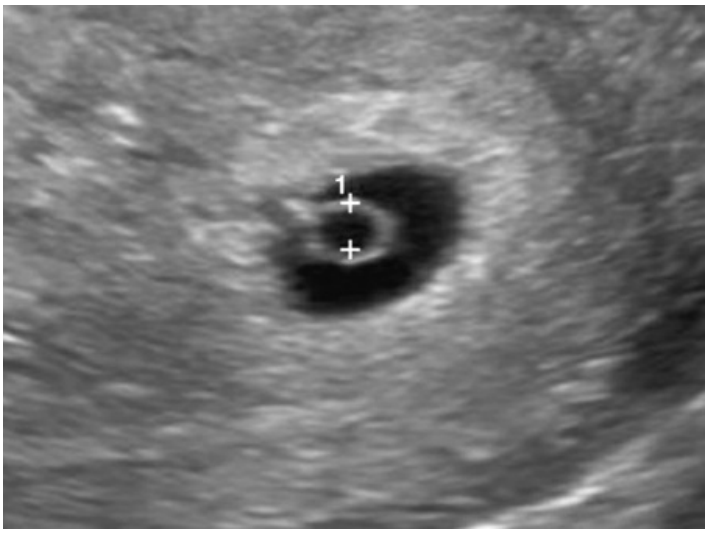


FIGURA 4-1 Ultrassonografia de um concepto de 3,5 semanas. Observe a vesícula umbilical secundária (calibradores) e o trofoblasto circundante (1, anel brilhante de tecido).

Gastrulação: formação das camadas germinativas

A **gastrulação** é o processo pelo qual as três camadas germinativas – que são as precursoras de todos os tecidos embrionários e a orientação axial – são estabelecidos nos embriões. Durante a gastrulação, o disco embrionário bilaminar é convertido em um **disco embrionário trilaminar** (Fig. 4-2*H*). Grandes mudanças na forma celular, reorganização, movimento e alterações nas propriedades de adesão celulares contribuem para o processo de gastrulação.

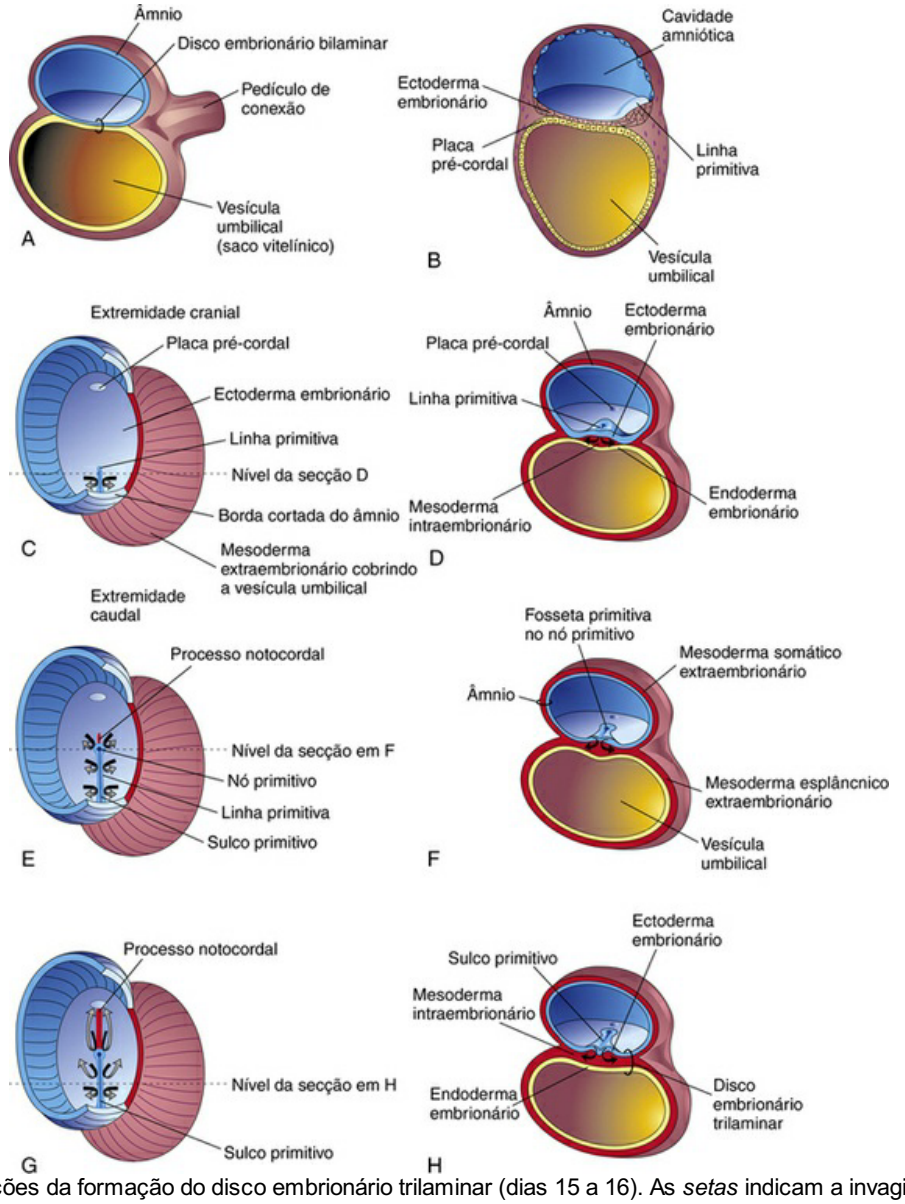


FIGURA 4-2 Ilustrações da formação do disco embrionário trilaminar (dias 15 a 16). As *setas* indicam a invaginação e a migração das células mesenquimais da linha primitiva entre o ectoderma e o endoderma. **C, E** e **G**, Vistas dorsais do disco embrionário trilaminar no inicio da terceira semana, exposto pela remoção do âmnio. **A, B, D, F** e **H**, Secções transversais do disco embrionário. Os níveis das secções são indicados em **C, E** e **G**. A placa pré-cordal, mostrando a região da cabeça na Figura 4-2C, é indicada por uma região oval azul clara, porque esse espessamento do endoderma não pode ser observado a partir da superfície dorsal.

A gastrulação é o início da **morfogênese** (desenvolvimento da forma do corpo) e é o evento mais importante que ocorre durante a terceira semana. Durante essa semana, o embrião é referido como uma **gástrula**. *Proteínas morfogenéticas ósseas e outras moléculas de sinalização como FGF, Shh (sonic hedgehog), Tgifs e Wnts possuem uma participação de extrema importância na gastrulação.*

Cada uma das três camadas germinativas (ectoderma, mesoderma e endoderma) dá origem a tecidos e órgãos específicos:

- O **ectoderma embrionário** dá origem à epiderme, aos sistemas nervosos central e periférico, aos olhos e ouvidos internos, às células da crista neural e a muitos tecidos conjuntivos da cabeça.
- O **endoderma embrionário** é a fonte dos revestimentos epiteliais dos sistemas respiratório e digestório, incluindo as glândulas que se abrem no trato digestório e as células glandulares de órgãos associados ao trato digestório, como o fígado e o pâncreas.
- O **mesoderma embrionário** dá origem a todos os músculos esqueléticos, às células sanguíneas, ao revestimento dos vasos sanguíneos, à musculatura lisa das vísceras, ao revestimento seroso de todas as cavidades do corpo, aos ductos e órgãos dos sistemas genitais e excretor e à maior parte do sistema cardiovascular. No tronco, ele é a fonte de todos os tecidos conjuntivos, incluindo cartilagens, ossos, tendões, ligamentos, derme e estroma (tecido conjuntivo) dos órgãos internos.

Sintomas da gravidez

Os sintomas frequentes da gravidez são náusea e vômito, que podem ocorrer no final da terceira semana; entretanto, o momento do início desses sintomas varia. O sangramento vaginal no período esperado da menstruação não exclui a possibilidade de gravidez, porque, às vezes, acontece uma pequena perda de sangue do local de implantação do blastocisto. O **sangramento da implantação** resulta do extravasamento de sangue a partir do tampão para a cavidade uterina proveniente das **redes lacunares** rompidas pelo blastocisto implantado (Capítulo 3, Figs. 3-2*A* e 3-5*A*). Quando o sangramento é interpretado como menstruação, ocorre um erro na determinação da data prevista para o nascimento do bebê.

Linha primitiva

O primeiro sinal morfológico da gastrulação é a formação da **linha primitiva** na superfície do **epiblasto** do disco embrionário bilaminar (Fig. 4-2*A*, *B* e *C*). No começo da terceira semana, uma faixa linear espessada do epiblasto aparece caudalmente no plano mediano do aspecto dorsal do disco embrionário (Fig. 4-3*A* e *B*, e Fig. 4-2*C*). A linha primitiva resulta da proliferação e do movimento das células do epiblasto para o plano mediano do disco embrionário. Tão logo a linha primitiva aparece, é possível identificar o eixo craniocaudal, as extremidades cranial e caudal, as superfícies dorsal e ventral do embrião. Conforme a linha primitiva se alonga pela adição de células à sua extremidade caudal, sua extremidade cranial prolifera para formar o **nó primitivo** (Figs. 4-2*E* e *F*, e 4-3*A* e *B*).

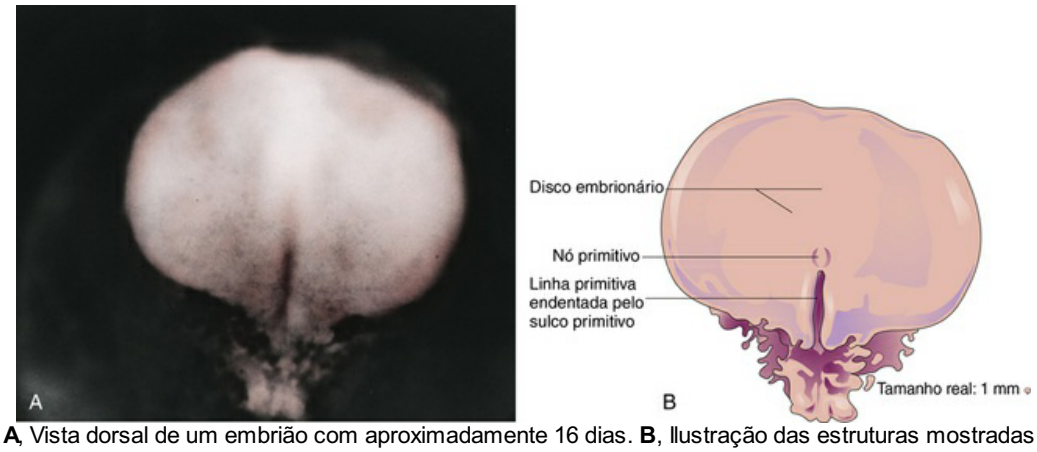


FIGURA 4-3 **A**, Vista dorsal de um embrião com aproximadamente 16 dias. **B**, Ilustração das estruturas mostradas em **A**. (A, De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color atlas of clinical embryology*, ed 2, Philadelphia, 2000, Saunders.)

Simultaneamente, um sulco estreito, o **sulco primitivo**, se desenvolve na linha primitiva e é contínuo com uma pequena depressão no nó primitivo, a **fosseta primitiva**. O sulco primitivo e a fosseta primitiva resultam da invaginação (movimento para dentro) das células epiblásticas, que é indicado pelas setas na Figura 4-2*E*.

Pouco tempo depois do aparecimento da linha primitiva, as células migram de sua superfície profunda para formar o **mesênquima**, um tecido conjuntivo embrionário formado por pequenas células fusiformes, frouxamente organizadas em uma matriz extracelular (substância intercelular de um tecido) de fibras colágenas (reticulares) esparsas (Fig. 4-4*B*). *O mesênquima forma os tecidos de sustentação do embrião*, assim como a maior parte dos tecidos conjuntivos do corpo e a trama de tecido conjuntivo das glândulas. Uma parte do mesênquima forma o **mesoblasto** (mesoderma indiferenciado), que forma o mesoderma intraembrionário (Fig. 4-2*D*).

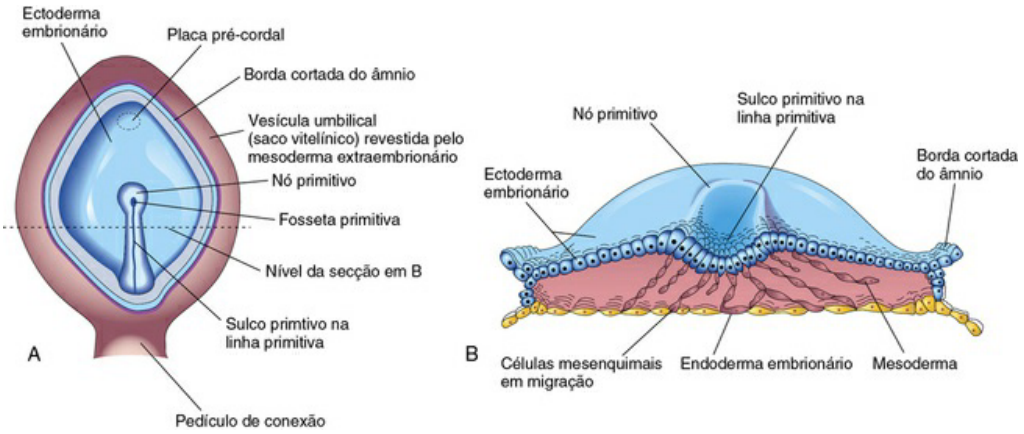


FIGURA 4-4 **A**, Desenho de uma vista dorsal de um embrião de 16 dias. O âmnio foi removido para expor o nó primitivo, a fosseta primitiva e a linha primitiva. **B**, Desenho da metade cranial do disco embrionário. O disco embrionário trilaminar foi seccionado transversalmente para mostrar a migração das células mesenquimais da linha primitiva para formar o mesoblasto, esse que logo se organiza para formar o mesoderma intraembrionário. Essa ilustração também mostra que a maior parte do endoderma embrionário também tem origem no epiblasto. A maioria das células hipoblásticas é deslocada para as regiões extraembrionárias, como a parede da vesícula umbilical.

As células do **epiblasto**, bem como as do nó primitivo e de outras partes da linha primitiva, deslocam o hipoblasto, formando o **endoderma embrionário** no teto da vesícula umbilical (Fig. 4-2*H*). As células remanescentes do epiblasto formam o **ectoderma embrionário.**

Dados de pesquisa sugerem que moléculas de sinalização (fatores nodais) da superfamília do fator transformador de crescimento β induzem a formação do mesoderma. A ação combinada de outras moléculas de sinalização (p. ex., Wnt3a, Wnt5a e FGFs) também participa especificando os destinos das células da camada germinativa. Entretanto, o fator transformador de crescimento β (nodal), um fator de transcrição T-box (veg T) e a via de sinalização Wnt parecem estar envolvidos na especificação do endoderma.

As células mesenquimais derivam da ampla migração da linha primitiva. Essas células pluripotentes se diferenciam em diversos tipos celulares, como os fibroblastos, os condroblastos e os osteoblastos (Capítulo 5). Em resumo, as células do epiblasto, por meio do processo de gastrulação, dão origem a todas as três camadas germinativas no embrião, os primórdios de todos os seus tecidos e órgãos.

O Destino da Linha Primitiva

A linha primitiva forma ativamente o mesoderma pelo ingresso (entrada) de células até o início da quarta semana; depois disso, a produção do mesoderma desacelera. A linha primitiva diminui em tamanho relativo e torna-se uma estrutura insignificante na região sacrococcígea do embrião (Fig. 4-5*D*). Normalmente, a linha primitiva sofre mudanças degenerativas e desaparece no final da quarta semana.

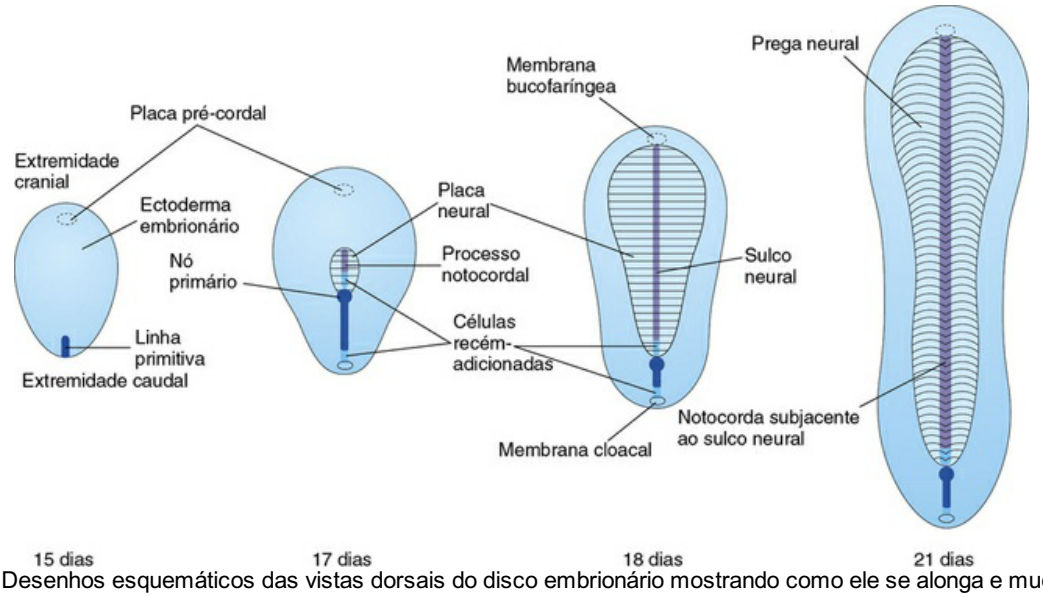


FIGURA 4-5 Desenhos esquemáticos das vistas dorsais do disco embrionário mostrando como ele se alonga e muda de forma durante a terceira semana. A linha primitiva se alonga pela adição de células à extremidade caudal dela, e o processo notocordal aumenta pela migração de células do nó primitivo. O processo notocordal e o mesoderma adjacente induzem o ectoderma embrionário sobrejacente a formar a placa neural, o primórdio do SNC. Observe que conforme o processo notocordal se alonga, a linha primitiva se encurta. No final da terceira semana, o processo notocordal é transformado na notocorda.

Processo notocordal e notocorda

Algumas células mesenquimais migram através da linha primitiva e, como consequência, adquirem os destinos de célula mesodérmica. Essas células então migram cefalicamente do nó e da fosseta primitiva, formando um cordão celular mediano, o **processo notocordal**. Esse processo logo adquire um lúmen, o **canal notocordal** (Fig. 4-7*C* e *E*). O processo notocordal cresce cranialmente entre o ectoderma e o endoderma até alcançar a **placa pré-cordal** (Fig. 4-7*A* e *C*), uma pequena área circular de células endodérmicas cilíndricas no qual o ectoderma e o endoderma se fundem. O **mesoderma pré-cordal** é uma população mesenquimal que tem origem na crista neural, localizada rostralmente à notocorda. A placa pré-cordal dá origem ao endoderma da **membrana bucofaríngea**, localizada no futuro local da cavidade oral (Fig. 4-8*C*). *A placa pré-cordal funciona como um centro sinalizador (Shh e PAX6) para o controle do desenvolvimento das estruturas cranianas, incluindo o prosencéfalo e os olhos.*

As células mesenquimais da linha primitiva e do processo notocordal migram lateral e cranialmente, se misturando com outras células mesodérmicas, entre o ectoderma e o endoderma, até alcançarem as margens do disco embrionário.

Teratoma sacrococcígeo

Remanescentes da linha primitiva podem persistir e dar origem a um **teratoma sacrococcígeo** (Fig. 4-6). Um teratoma é um tipo de tumor de células germinativas que pode ser benigno ou maligno. Como eles são derivados de células pluripotentes da linha primitiva, esses tumores contêm tecidos derivados de todas as três camadas germinativas em estágios variados de diferenciação. Os teratomas sacrococcígeos são os tumores mais comuns em recém-nascidos e têm uma incidência de aproximadamente 1 em 35.000. As crianças mais afetadas (80%) são do sexo feminino. Os teratomas sacrococcígeos são geralmente diagnosticados na ultrassonografia de rotina, durante o pré-natal; a maioria dos tumores é benigna. Eles são geralmente removidos rapidamente por meio de cirurgia, e o prognóstico depende de alguns fatores. Um teratoma pré-sacral pode causar obstrução intestinal ou urinária, e a remoção cirúrgica dessa massa pode provocar sequelas no funcionamento desses sistemas.

FIGURA 4-6 Criança do sexo feminino com um grande teratoma sacrococcígeo que se desenvolveu a partir dos remanescentes da linha primitiva. O tumor, um neoplasma composto de vários tipos diferentes de tecidos, foi removido cirurgicamente.

Essas células são contínuas com o mesoderma extraembrionário que reveste o âmnio e a vesícula umbilical (Fig. 4-2*C* e *D*). Algumas células mesenquimais da linha primitiva que têm destinos mesodérmicos, migram cranialmente em cada lado do processo notocordal e ao redor da placa pré-cordal (Fig. 4-4*A* e *C*). É aí que elas se encontram cranialmente para formar o mesoderma cardiogênico na **área cardiogênica**, na qual o **primórdio do coração** começa a se desenvolver no final da terceira semana (Figs. 4-7*B* e 4-11*B*).

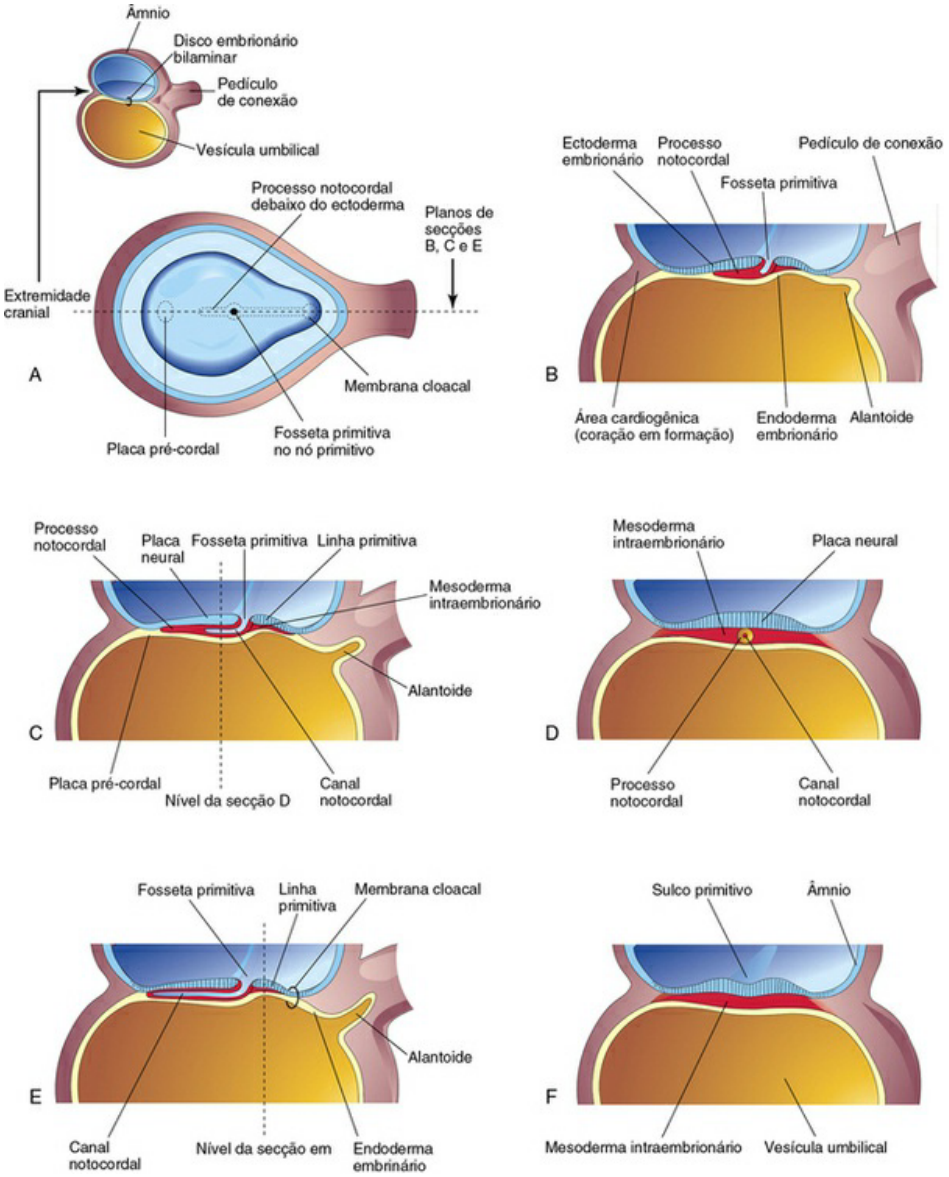


FIGURA 4-7 Ilustrações do desenvolvimento do processo notocordal. O desenho pequeno no canto superior esquerdo serve para orientação. **A**, Vista dorsal do disco embrionário (aproximadamente 16 dias) exposto pela remoção do âmnio. O processo notocordal é mostrado como se fosse visível através do ectoderma embrionário. **B, C e E**, Secções medianas do plano mostrado em **A**, ilustrando os estágios sucessivos no desenvolvimento do processo e canal notocordais. Os estágios mostrados em **C e E** ocorrem em aproximadamente 18 dias. **D e F**, Secções transversais do disco embrionário nos níveis mostrados em **C e E**.

Na região caudal à linha primitiva existe uma área circular, a **membrana cloacal**, que indica o futuro local do ânus (Fig. 4-7*E*). O disco embrionário permanece bilaminar nessa região e na **membrana bucofaríngea** devido à fusão do ectoderma e do endoderma embrionários nesses locais, impedindo, assim, a migração de células mesenquimais entre eles (Fig. 4-8*C*). Por volta da metade da terceira semana, o mesoderma intraembrionário separa o ectoderma e o endoderma em todos os lugares, exceto:

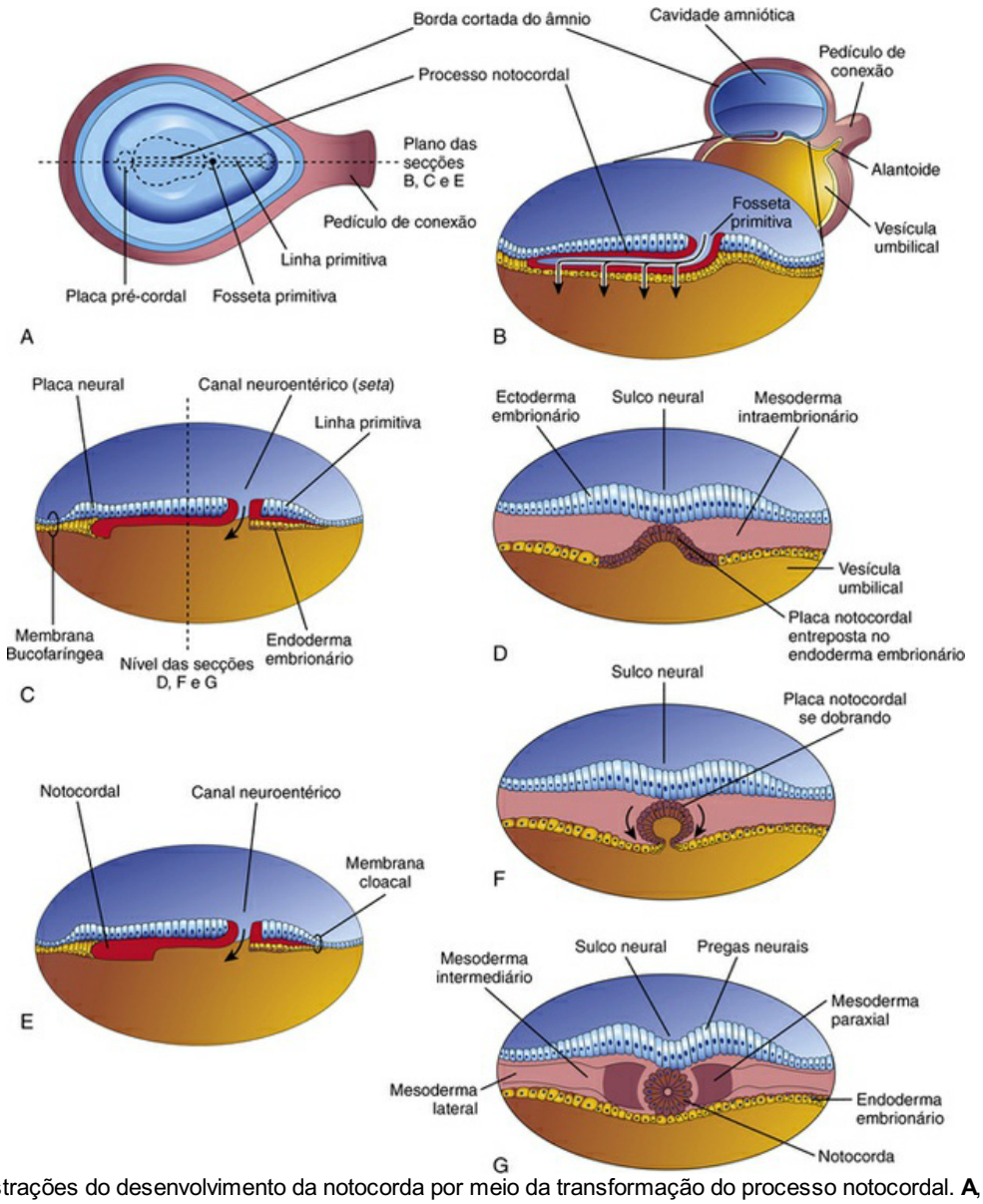


FIGURA 4-8 Ilustrações do desenvolvimento da notocorda por meio da transformação do processo notocordal. **A**, Vista dorsal do disco embrionário bilaminar com 18 dias, exposto pela remoção do âmnio. **B**, Secção mediana tridimensional do embrião. **C e E**, Secções semelhantes de embriões ligeiramente mais desenvolvidos. **D, F e G**, Secções transversais do disco embrionário trilaminar nos níveis mostrados em **C e E**.

- Cranialmente, na membrana bucofaríngea (Fig. 4-8*C*).
- No plano mediano da região cranial até o nó primitivo, onde o processo notocordal está localizado (Fig. 4-5).
- Caudalmente, na membrana cloacal (Fig. 4-7*A* e *E*).

Os sinais instrutivos da região da linha primitiva induzem as células precursoras notocordais a formar a **notocorda**, uma estrutura celular semelhante a um bastão (Fig. 4-8*E*). *O mecanismo molecular que induz essas células envolve (pelo menos) a sinalização Shh da placa ventral do tubo neural.*

A **notocorda**:

- Define o eixo longitudinal primordial do embrião e dá a ele alguma rigidez.
- Fornece sinais que são necessários para o desenvolvimento das estruturas musculoesqueléticas axiais e do sistema nervoso central (SNC).
- Contribui para a formação dos discos intervertebrais localizados entre corpos vertebrais adjacentes.

Inicialmente, o **processo notocordal** se alonga pela invaginação das células da fosseta primitiva. A **fosseta primitiva** é um aprofundamento que se desenvolve e se estende para dentro do processo notocordal formando o **canal notocordal** (Fig. 4-7*C*). O processo notocordal se torna um tubo celular que se estende cranialmente a partir do nó primitivo até a placa pré-cordal (Figs. 4-5 e 4-7*A* a *D*). Em seguida, o assoalho do processo notocordal se funde com o endoderma embrionário subjacente (Fig. 4-7*E*). Essas camadas fusionadas se degeneram gradualmente, resultando na formação de aberturas no assoalho do processo notocordal, o que coloca o canal notocordal em comunicação com a vesícula umbilical (Fig. 4-8*B*). Conforme essas aberturas se

tornam confluentes, o assoalho do canal notocordal desaparece (Fig. 4-8*C*) e o restante do processo notocordal forma a **placa notocordal** achatada e sulcada (Fig. 4-8*D*). Começando na extremidade cranial do embrião, as células da placa notocordal se proliferam e sofrem um dobramento, que forma a **notocorda** (Fig. 4-8*F* e *G*). A região proximal do canal notocordal persiste temporariamente como o **canal neuroentérico** (Fig. 4-8*C* e *E*), formando uma comunicação transitória entre a cavidade amniótica e a vesícula umbilical. Quando o desenvolvimento da notocorda está completo, o *canal neuroentérico normalmente se fecha*.

A notocorda se destaca do endoderma da vesícula umbilical, que volta a ser uma camada contínua (Fig. 4-8*G*).

A notocorda se estende da membrana bucofaríngea até o nó primitivo (Fig. 4-5*B* e *D*). A notocorda se degenera conforme os corpos vertebrais se formam, mas uma pequena porção dela persiste como o *núcleo pulposo* de cada disco intervertebral (Capítulo 14).

A notocorda funciona como um indutor primário (centro de sinalização) no embrião inicial. O desenvolvimento da notocorda induz o ectoderma embrionário sobreposto a se espessar e formar a **placa neural** (Fig. 4-8*C*), o primórdio do SNC.

Restos do tecido notocordal

Tanto tumores benignos quanto malignos (**cordomas**) podem se formar de remanescentes vestigiais de tecido notocordal. Aproximadamente um terço dos cordomas ocorre na base do crânio e se estende até a nasofaringe. Os cordomas crescem lentamente e as formas malignas se infiltram no osso.

Alantoide

O alantoide aparece aproximadamente no 16° dia como um pequeno divertículo (evaginação) da parede caudal da vesícula umbilical, que se estende para o pedículo de conexão (Figs. 4-7*B*, *C* e *E*, e 4-8*B*). O alantoide permanece muito pequeno, mas o mesoderma do alantoide se expande para baixo do córion e forma os vasos sanguíneos que servirão à placenta. A porção proximal do divertículo do alantoide original persiste durante a maior parte do desenvolvimento como um cordão, o **úraco**, que se estende da bexiga até a região umbilical (Capítulo 12). O úraco é representado nos adultos pelo **ligamento umbilical mediano**. Os vasos sanguíneos do alantoide tornam-se as **artérias umbilicais** (Fig. 4-12). A porção intraembrionária das veias umbilicais tem uma origem diferente.

Cistos do alantoide

Os cistos do alantoide, resquícios da porção extraembrionária do alantoide, são geralmente encontrados entre os vasos umbilicais fetais e podem ser detectados por ultrassonografia. Eles são mais frequentemente detectados na região proximal do cordão umbilical, próximo à sua ligação com a parede abdominal anterior. Os cistos são geralmente assintomáticos até a infância ou adolescência, quando podem se tornar infectados e inflamados.

Neurulação: formação do tubo neural

O processo envolvido na formação da placa neural e das pregas neurais e no fechamento das pregas para formar o tubo neural constitui a **neurulação**. A neurulação está completa até o final da quarta semana, quando ocorre o fechamento do **neuroporo caudal** (Capítulo 5, Fig. 5-9*A* e *B*).

Placa Neural e Tubo Neural

Conforme a notocorda se desenvolve, ela induz o ectoderma localizado acima dela ou adjacente à linha média, a se espessar e formar uma **placa neural** alongada de células epiteliais espessas (Fig. 4-7*C* e *D*). O neuroectoderma da placa dá origem ao **SNC**, o encéfalo e a medula espinhal. O **neuroectoderma** também é fonte de várias outras estruturas como, a retina, por exemplo. Inicialmente, a placa neural corresponde em comprimento à notocorda subjacente. Ela surge rostralmente (extremidade da cabeça) ao nó primitivo e dorsalmente (posterior) à notocorda e ao mesoderma adjacente a ela (Fig. 4-5*B*). Conforme a notocorda se alonga, a placa neural se amplia e finalmente se estende cranialmente até a **membrana bucofaríngea** (Figs. 4-5*C* e 4-8*C*). Posteriormente, a placa neural se estende além da notocorda.

Aproximadamente no 18° dia, a placa neural se invagina ao longo do seu eixo central para formar o sulco neural mediano longitudinal, com as pregas neurais em ambos os lados (Fig. 4-8G). As pregas neurais se tornam particularmente proeminentes na extremidade cranial do embrião e são o primeiro sinal do desenvolvimento do encéfalo. Ao final da terceira semana, as pregas neurais se movem e se fusionam transformado a placa neural em tubo neural, o primórdio das vesículas encefálicas e da medula espinhal (Figs. 4-9 e 4-10). O tubo neural se separa do ectoderma superficial assim que as pregas neurais se fusionam.

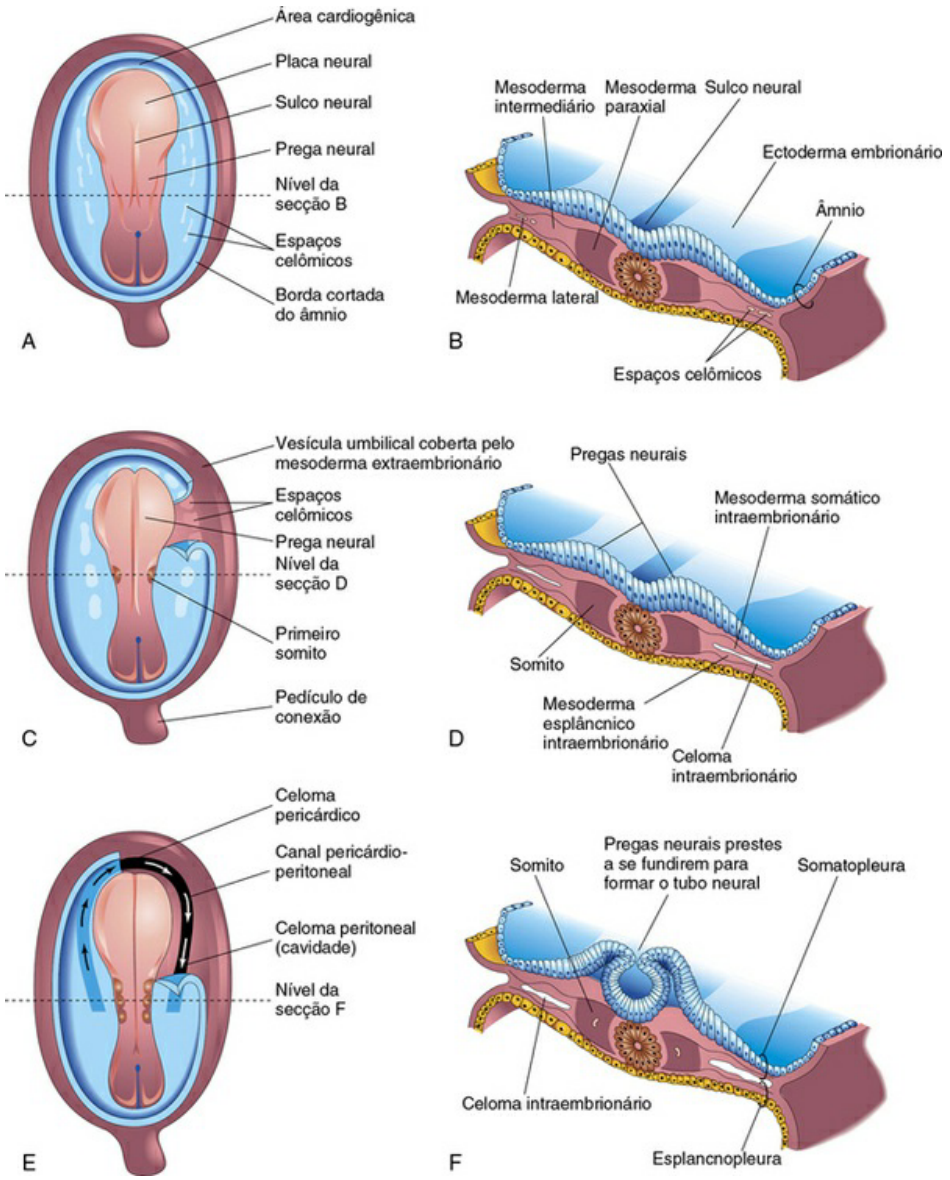


FIGURA 4-9 Desenhos de embriões de 19 a 21 dias ilustrando o desenvolvimento dos somitos e do celoma intraembrionário. **A, C e E**, Vistas dorsais do embrião, exposto pela remoção do âmnio. **B, D e F**, Secções transversais do disco embrionário trilaminar nos níveis mostrados. **A**, Embrião pré-somítico de aproximadamente 18 dias. **C**, Um embrião de aproximadamente 20 dias mostrando o primeiro par de somitos. Parte da somatopleura à direita foi removida para mostrar os espaços celômicos no mesoderma lateral. **E**, Um embrião com três pares de somitos (aproximadamente 21 dias) mostrando o celoma intraembrionário em forma de ferradura, exposto à direita pela remoção de parte da somatopleura.

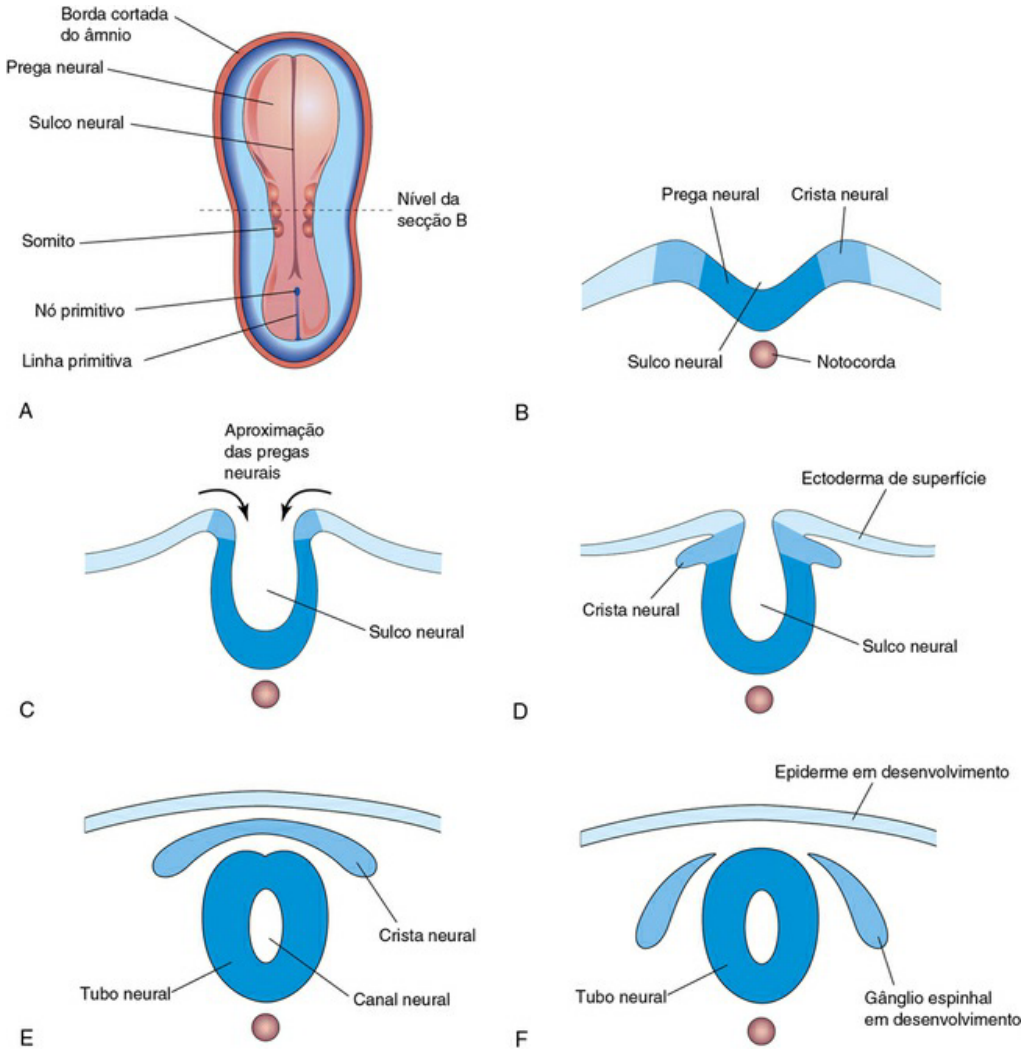


FIGURA 4-10 **A-F**, Desenhos esquemáticos de secções transversais de embriões progressivamente mais desenvolvidos, ilustrando a formação do sulco neural, das pregas neurais, do tubo neural e da crista neural. **A**, Vista dorsal de um embrião de aproximadamente 21 dias.

As células da crista neural sofrem uma transição de epitelial para mesenquimal e migram à medida que as pregas neurais se encontram e as margens livres do ectoderma de superfície (ectoderma não neural) se fundem, de modo que essa camada se torna contínua sobre o tubo neural e no dorso do embrião (Fig. 4-10*E* e *F*). Em seguida, o ectoderma superficial se diferencia na epiderme. *A neurulação se completa durante a quarta semana*. A formação do tubo neural é um processo celular complexo e multifatorial que envolve uma cascata de *mecanismos moleculares* e fatores extrínsecos (veja Cap. 17).

Formação da Crista Neural

À medida que as pregas neurais se fundem para formar o **tubo neural**, algumas células neuroectodérmicas situadas ao longo da margem interna de cada prega neural perdem a sua afinidade epitelial e a ligação às células vizinhas (Fig. 4-10). Conforme o tubo neural se separa do ectoderma superficial, as **células da crista neural** formam uma massa achatada irregular, a **crista neural**, entre o tubo neural e o ectoderma superficial acima (Fig. 4-10*E*). *A sinalização Wnt/β-catenina ativa o gene homeobox GBX2 e é fundamental para o desenvolvimento da crista neural*.

A crista neural logo se separa em porção direita e esquerda, e estas se deslocam para os aspectos dorsolaterais do tubo neural; nesse local elas dão origem aos gânglios sensoriais dos nervos espinhais e cranianos. Em seguida, as células da crista neural se movem tanto para dentro quanto sobre a superfície dos somitos. Embora essas células sejam difíceis de identificar, técnicas de traçadores especiais revelaram que as células da crista neural se disseminam amplamente, mas, em geral, ao longo de vias predefinidas. *A diferenciação e a migração das células da crista neural são reguladas por interações moleculares de genes específicos (p. ex.,* FOXD3, SNAIL2, SOX9 *e* SOX10), *moléculas de sinalização e fatores de transcrição.*

As células da crista neural dão origem aos gânglios espinhais (gânglios da raiz dorsal) e aos gânglios do

sistema nervoso autônomo. Os gânglios dos nervos cranianos V, VII, IX e X também são parcialmente derivados das células da crista neural. Além de formar as células ganglionares, as células da crista neural formam as bainhas de neurilema dos nervos periféricos e contribuem para a formação das **leptomeninges,** a aracnoide-máter e a pia-máter (Capítulo 17, Fig. 17-10). As células da crista neural também contribuem para a formação das células pigmentares, da medula da glândula suprarrenal e muitos outros tecidos e órgãos.

Estudos indicam que as interações celulares dentro do epitélio de superfície e entre ele e o mesoderma subjacente são necessárias para estabelecer os limites da placa neural e especificar os locais onde ocorrerá a transformação epitelial-mesenquimal. *Essas interações são mediadas pelas proteínas morfogenéticas ósseas e pelos sistemas de sinalização Wnt, Notch e FGF. Moléculas como as efrinas também são importantes para orientar os fluxos específicos da migração das células da crista neural*. Muitas doenças humanas resultam de defeitos na migração e/ou diferenciação das células da crista neural.

Defeitos congênitos resultantes da neurulação anormal

Uma vez que a placa neural, o primórdio do SNC, surge durante a terceira semana e dá origem às pregas neurais e ao início do tubo neural, alterações na neurulação podem resultar em graves defeitos congênitos do encéfalo e da medula espinhal (Capítulo 17). Os **defeitos do tubo neural** estão entre as anomalias congênitas mais comuns (Capítulo 17, Fig. 17-12). As evidências disponíveis sugerem que o distúrbio primário (p. ex., uma substância teratogênica; Capítulo 20) afeta os destinos celulares, a adesão celular e o mecanismo de fechamento do tubo neural. Isso resulta na falha da fusão das pregas neurais e na formação do tubo neural.

Desenvolvimento dos somitos

Além da notocorda, as células derivadas do nó primitivo formam o **mesoderma paraxial** (Figs. 4-9*B* e 4-10*A*). Próximo ao nó primitivo, essa população celular aparece como uma coluna espessa e longitudinal de células (Figs. 4-8*G* e 4-9*B*). Cada coluna é contínua lateralmente com o **mesoderma intermediário**, que gradualmente se estreita em uma camada de mesoderma lateral. O **mesoderma lateral** é contínuo com o mesoderma extraembrionário que reveste a vesícula umbilical e o âmnio. Próximo ao final da terceira semana, o **mesoderma paraxial** se diferencia, se condensa e começa a se dividir em corpos cuboides pareados, os **somitos** (do Grego *soma*, corpo), que se formam em uma sequência *craniocaudal*.

Esses blocos de mesoderma estão localizados em cada lado do tubo neural em desenvolvimento (Fig. 4-9*C* e *F*). Cerca de 38 pares de somitos se formam durante o *período somítico do desenvolvimento humano* (dias 20 a 30). O tamanho e a forma dos somitos são determinados pelas interações celulares. Ao final da quinta semana, 42 a 44 pares de somitos estão presentes. Os somitos formam elevações na superfície do embrião e são um pouco triangulares em secções transversais (Fig. 4-10*A* a *F*). Como os somitos são bem proeminentes durante a quarta e a quinta semanas, eles são utilizados como um dos vários critérios para a determinação da idade do embrião (Capítulo 5, Tabela 5-1 Tabela 5-1).

Os somitos surgem primeiro na futura região occipital da cabeça do embrião (Fig. 4-9*C* a *F*). Eles logo se desenvolvem craniocaudalmente e dão origem à maior parte do **esqueleto axial** e à musculatura associada, assim como à derme da pele adjacente. O primeiro par de somitos aparece a uma pequena distância caudal do local em que o placoide ótico se forma (Fig. 4-9*C*). Os axônios motores da medula espinhal inervam as células musculares nos somitos, um processo que necessita da correta orientação dos axônios da medula espinhal para as células-alvo apropriadas.

A formação dos somitos a partir do mesoderma paraxial envolve a expressão dos genes da via de sinalização Notch, dos genes HOX e outros fatores de sinalização. Além disso, a formação dos somitos a partir do mesoderma paraxial é precedida pela expressão de fatores de transcrição forkhead FoxC1 e FoxC2, e o padrão segmentar craniocaudal dos somitos é regulado pela via de sinalização Delta-Notch. Um oscilador ou relógio molecular foi proposto como o mecanismo responsável pela sequencia ordenada dos somitos.

Desenvolvimento do celoma intraembrionário

O primórdio do celoma intraembrionário (cavidade do corpo do embrião) aparece como **espaços celômicos** isolados no mesoderma intraembrionário lateral e no *mesoderma cardiogênico (coração em formação)* (Fig. 4-9*A* e *C*). Esses espaços logo coalescem para formar uma única cavidade em formato de ferradura, o **celoma intraembrionário** (Fig. 4-9*D* e *E*), que divide o mesoderma lateral em duas camadas:

- Uma camada somática ou parietal de mesoderma lateral localizado abaixo do epitélio ectodérmico, que é contínuo com o mesoderma extraembrionário que reveste o âmnio.
- Uma camada esplâncnica ou visceral de mesoderma lateral localizado adjacente ao endoderma, que é contínuo com o mesoderma extraembrionário que reveste a vesícula umbilical.

O *mesoderma somático* e o ectoderma embrionário acima formam a parede do corpo do embrião ou **somatopleura** (Fig. 4-9*F*), enquanto o mesoderma esplâncnico e o endoderma embrionário abaixo formam o intestino embrionário ou **esplancnopleura**. Durante o segundo mês, o celoma intraembrionário se divide em três cavidades corporais: *cavidade pericárdica, cavidades pleurais e cavidade peritoneal*. Para uma descrição dessas divisões do celoma intraembrionário, veja o Capítulo 8.

Desenvolvimento inicial do sistema cardiovascular

No final da segunda semana, a nutrição do embrião é obtida a partir do sangue materno pela difusão através do celoma extraembrionário e da vesícula umbilical. No início da terceira semana, a formação dos vasos sanguíneos começa no mesoderma extraembrionário da vesícula umbilical, do pedículo de conexão e do córion (Fig. 4-11). Os **vasos sanguíneos embrionários** começam a se desenvolver aproximadamente 2 dias depois. A formação inicial do sistema cardiovascular está relacionada com a necessidade crescente por vasos sanguíneos para trazer oxigênio e nutrientes para o embrião a partir da circulação materna através da placenta. Durante a terceira semana, se desenvolve uma circulação uteroplacentária primordial (Fig. 4-12).

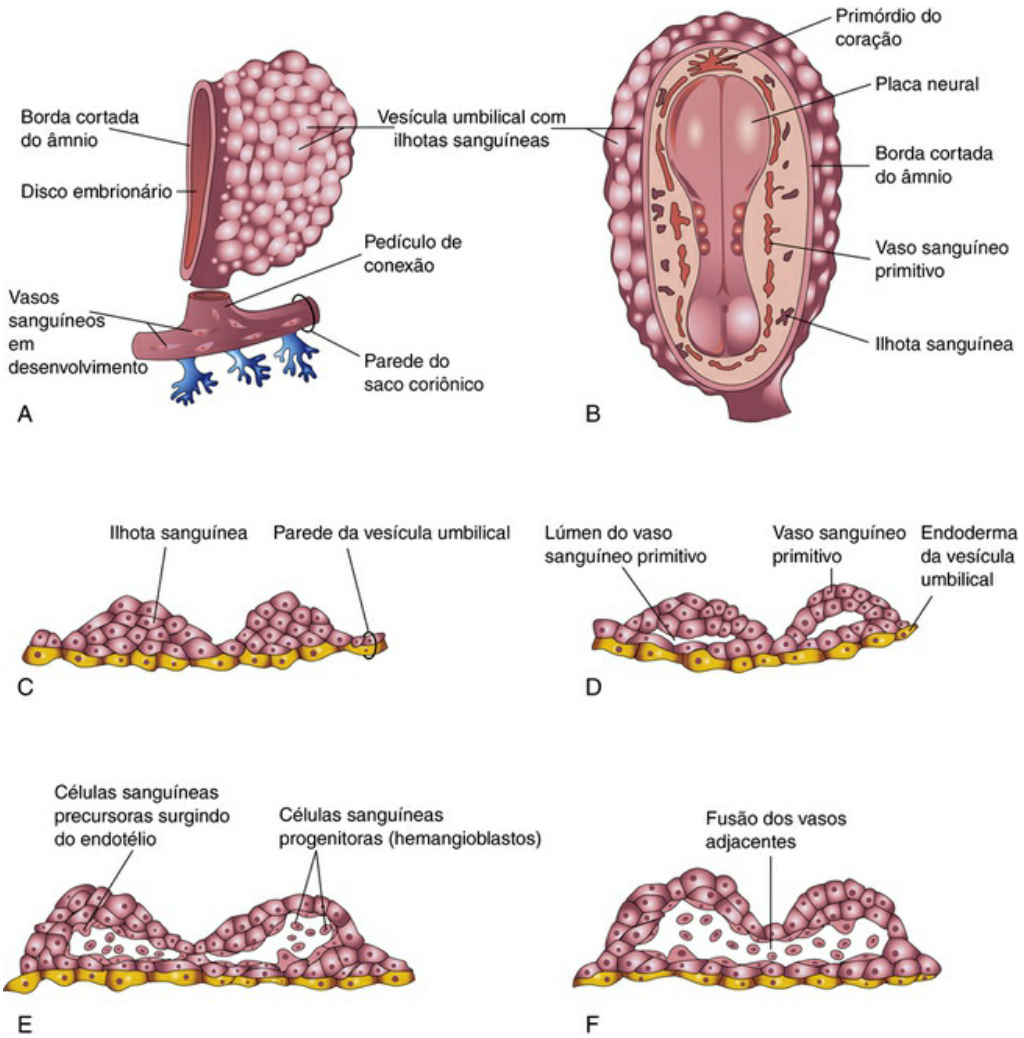


FIGURA 4-11 Estágios sucessivos no desenvolvimento do sangue e dos vasos sanguíneos. **A**, Vista lateral da vesícula umbilical e de parte do saco coriônico (aproximadamente 18 dias). **B**, Vista dorsal do embrião exposto pela remoção do âmnio (aproximadamente 20 dias). **C-F** Secções de ilhotas sanguíneas mostrando os estágios progressivos no desenvolvimento do sangue e dos vasos sanguíneos.

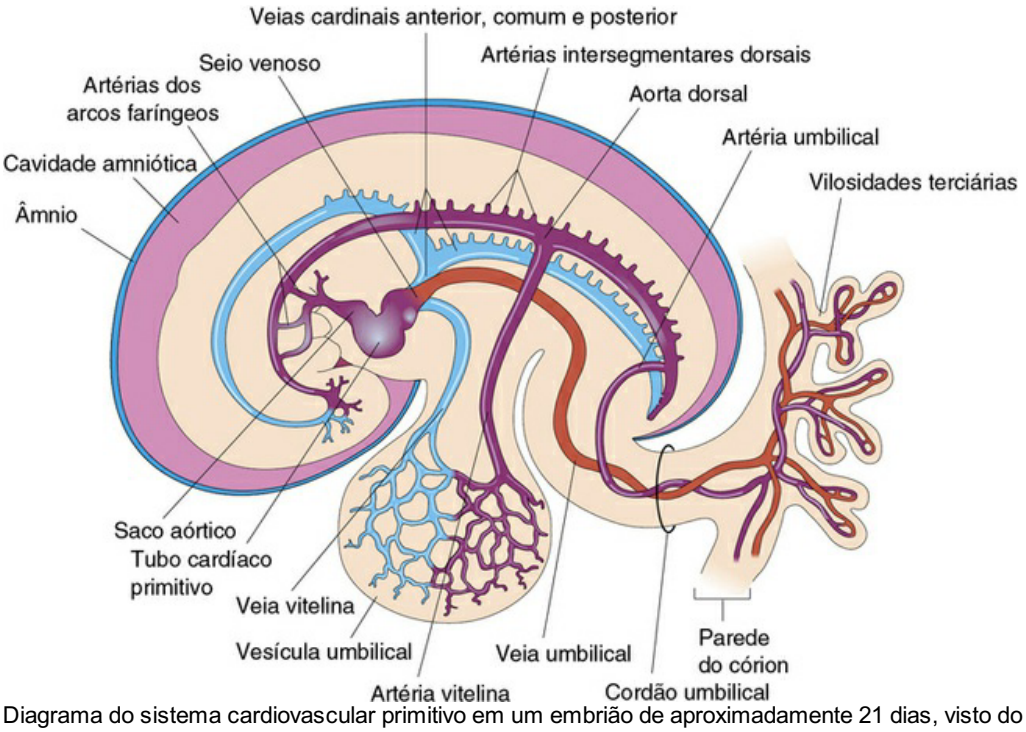


FIGURA 4-12 Diagrama do sistema cardiovascular primitivo em um embrião de aproximadamente 21 dias, visto do lado esquerdo. Observe o estágio transitório dos pares de vasos simétricos. Cada tubo cardíaco continua, dorsalmente, com uma aorta dorsal que passa caudalmente. Os ramos da aorta são (1) artérias umbilicais que estabelecem conexões com os vasos do córion, (2) artérias vitelinas para a vesícula umbilical, e (3) artérias dorsais intersegmentares para o corpo do embrião. Os vasos na vesícula umbilical formam um plexo vascular que é ligado aos tubos cardíacos pelas veias vitelinas. As veias cardinais retornam o sangue do corpo do embrião. A veia umbilical transporta sangue oxigenado e nutrientes a partir do córion, que fornece os nutrientes para o embrião. As artérias transportam sangue pobre em oxigênio e produtos residuais para as vilosidades coriônicas que os transferem para o sangue da mãe.

Vasculogênese e Angiogênese

A formação do sistema vascular embrionário envolve dois processos, a vasculogênese e a angiogênese. A **vasculogênese** é a formação de novos canais vasculares pela união de precursores individuais celulares (**angioblastos**). A **angiogênese** é a formação de novos vasos pelo brotamento e ramificação de vasos preexistentes. A formação de vasos sanguíneos no embrião e nas membranas extraembrionárias, durante a terceira semana (Fig. 4-11), começa quando as células mesenquimais se diferenciam em precursores das células endoteliais, ou **angioblastos** (células formadoras de vasos). Os angioblastos se agregam para formar aglomerados celulares angiogênicos isolados, ou **ilhotas sanguíneas**, que são associados à vesícula umbilical ou com os cordões endoteliais dentro do embrião. Pequenas cavidades aparecem dentro das ilhotas sanguíneas e dos **cordões endoteliais** pela confluência das fendas intercelulares.

Os angioblastos se achatam para formar as células endoteliais que se organizam ao redor das cavidades das ilhotas sanguíneas para formar o endotélio. Muitas dessas cavidades revestidas por endotélio se fusionam e formam uma rede de canais endoteliais (vasculogênese). Vasos se ramificam nas áreas adjacentes por meio do brotamento endotelial (angiogênese) e se fundem com outros vasos. As células mesenquimais ao redor dos **vasos sanguíneos endoteliais** primitivos se diferenciam nos elementos de tecido muscular e tecido conjuntivo da parede dos vasos sanguíneos.

As **células sanguíneas** se desenvolvem a partir de células endoteliais especializadas (epitélio hematogênico) dos vasos à medida que eles crescem na vesícula umbilical e no alantoide ao final da terceira semana (Fig. 4-11*E* e *F*) e depois em locais especializados ao longo da aorta dorsal. Células sanguíneas progenitoras também se originam diretamente de células-tronco hematopoiéticas. A formação do sangue (hematogênese) não começa no embrião até a quinta semana. Primeiro, ela ocorre ao longo da aorta e, depois, em várias regiões do mesênquima embrionário, principalmente no fígado e no baço, na medula óssea e nos linfonodos. As hemácias fetais e adultas são derivadas de *células progenitoras hematopoiéticas*.

Sistema Cardiovascular Primitivo

O **coração e os grandes vasos** se formam a partir das células mesenquimais na *área cardiogênica* (Figs. 4-9*A* e 4-11*B*). Os canais longitudinais e pareados revestidos por células endoteliais, ou **tubos cardíacos endocárdicos**, se desenvolvem durante a terceira semana e se fusionam para formar o **tubo cardíaco primitivo** (Fig. 4-12). O coração tubular se une aos vasos sanguíneos do embrião, do pedículo de conexão e da vesícula umbilical para formar o **sistema cardiovascular primitivo**. Ao final da terceira semana, o sangue está circulando e *o coração começa a bater no 21° ou 22° dia*.

O sistema cardiovascular é o primeiro sistema de órgãos a alcançar um estado funcional. Os batimentos cardíacos embrionários podem ser detectados ao se realizar uma *ultrassonografia com Doppler* durante a quarta semana, aproximadamente 6 semanas após o último período menstrual normal (Fig. 4-13).

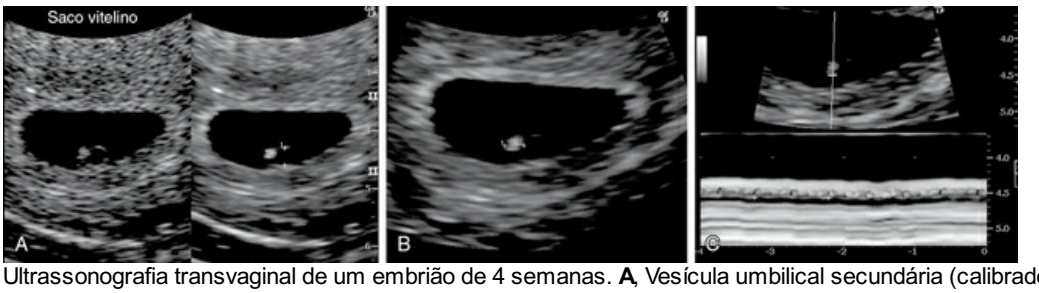


FIGURA 4-13 Ultrassonografia transvaginal de um embrião de 4 semanas. **A**, Vesícula umbilical secundária (calibradores, 2 mm). **B**, Embrião brilhante (ecogênico) de 4 semanas (calibradores, 2,4 mm). **C**, Atividade cardíaca de 116 batimentos por minuto demonstrada com o modo de movimento. Os calibradores foram usados para abranger dois batimentos.

Desenvolvimento das vilosidades coriônicas

Logo após o aparecimento das **vilosidades coriônicas primárias,** ao final da segunda semana, elas começam a se ramificar. No início da terceira semana, o mesênquima cresce para dentro dessas vilosidades primárias, formando um eixo central de tecido mesenquimal. Nesse estágio, as vilosidades, agora **vilosidades coriônicas secundárias**, revestem toda a superfície do saco coriônico (Fig. 4-14*A* e *B*). Algumas células mesenquimais nas vilosidades logo se diferenciam em capilares e células sanguíneas (Fig. 4-14*C* e *D*). As vilosidades são denominadas **vilosidades coriônicas terciárias** quando vasos sanguíneos são visíveis no interior delas.

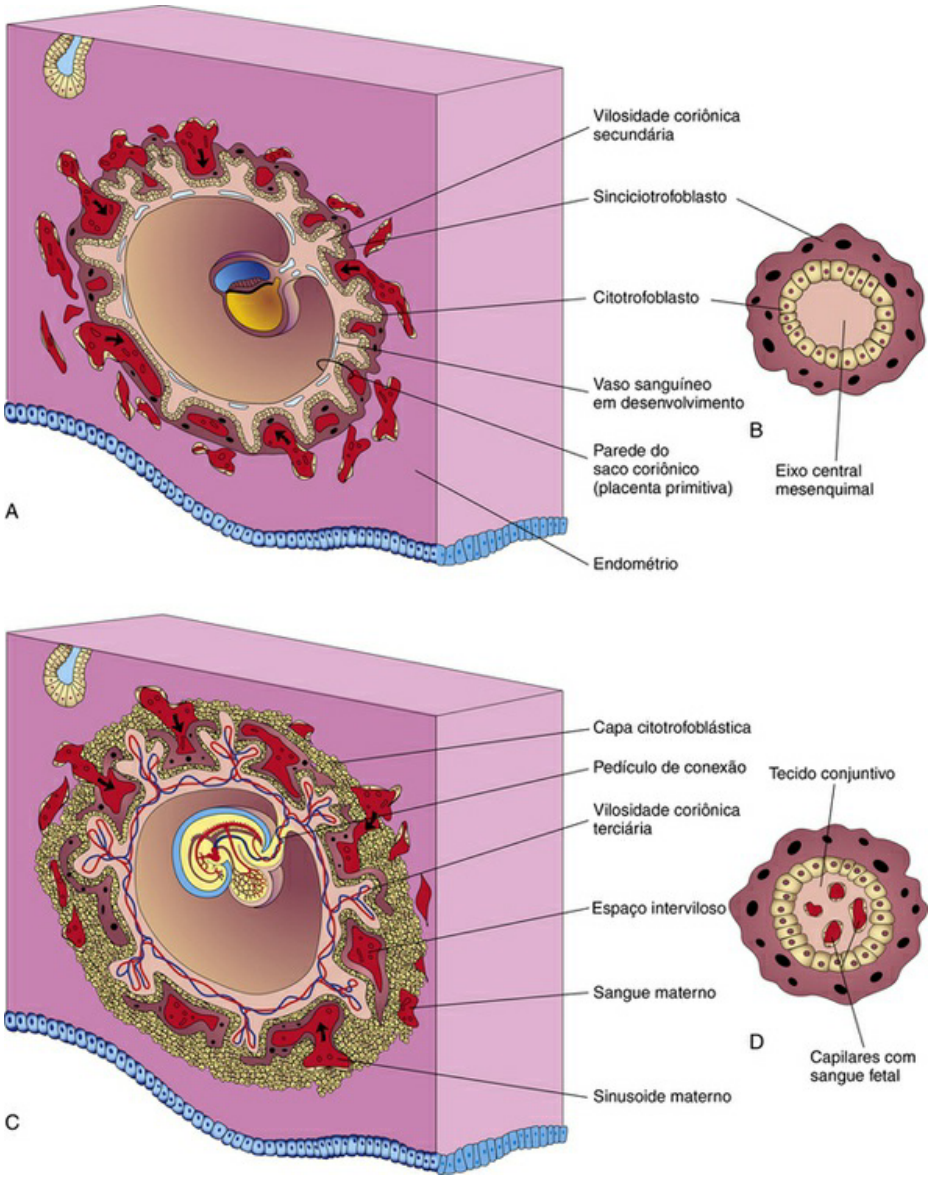


FIGURA 4-14 Diagramas ilustrando o desenvolvimento das vilosidades coriônicas secundárias em vilosidades coriônicas terciárias. A formação inicial da placenta também é mostrada. **A**, Secção sagital de um embrião (aproximadamente 16 dias). **B**, Secção de uma vilosidade coriônica secundária. **C**, Secção de um embrião implantado (aproximadamente 21 dias). **D**, Secção de uma vilosidade coriônica terciária. O sangue fetal nos capilares é separado do sangue materno que circunda as vilosidades pelo endotélio dos capilares, pelo tecido conjuntivo embrionário, pelo citotrofoblasto e pelo sinciciotrofoblasto.

Os capilares nas vilosidades coriônicas se fundem para formar **redes arteriocapilares**, que logo se tornam conectadas com o coração do embrião através dos vasos que se diferenciam no mesênquima do córion e do pedículo de conexão (Fig. 4-12). Até o final da terceira semana, o sangue do embrião começa a fluir lentamente através dos capilares das vilosidades coriônicas. O oxigênio e os nutrientes do sangue materno presentes no **espaço interviloso** se difundem através das paredes das vilosidades e entram no sangue do embrião (Fig. 4-14*C* e *D*). O dióxido de carbono e os produtos residuais se difundem do sangue dos capilares fetais, através da parede das vilosidades coriônicas, para o sangue materno. Simultaneamente, as células citotrofoblásticas das vilosidades coriônicas proliferam e se estendem através do sinciciotrofoblasto, formado uma **capa citotrofoblástica** extravilosa (Fig. 4-14*C*) que, gradativamente, envolve o saco coriônico e o fixa ao endométrio.

As vilosidades que se prendem aos tecidos maternos através da capa citotrofoblástica são as **vilosidades coriônicas-tronco** (vilosidades de ancoragem). As vilosidades que crescem das laterais das vilosidades-tronco são as **vilosidades coriônicas ramificadas**, e é através das paredes das vilosidades ramificadas que ocorre a principal troca de material entre o sangue materno e do embrião. As vilosidades ramificadas (Capítulo 7, Fig. 7-5) são banhadas por sangue materno do espaço interviloso, que é renovado continuamente (Fig. 4-14*C*).

Resumo da terceira semana

- O **disco embrionário bilaminar** é convertido em um **disco embrionário trilaminar** durante a **gastrulação**.

Essas alterações começam com o aparecimento da **linha primitiva**, que surge no início da terceira semana como um espessamento do epiblasto na extremidade caudal do disco embrionário.

- A **linha primitiva** resulta da migração de células do epiblasto para o plano mediano do disco. A invaginação das células epiblásticas a partir da linha primitiva dá origem as células mesenquimais que migram ventral, lateral e cranialmente entre o **epiblasto** e o **hipoblasto**.
- Logo que a linha primitiva começa a produzir células mesenquimais, o epiblasto passa a ser conhecido como **ectoderma embrionário**. Algumas células do epiblasto deslocam o hipoblasto e formam o **endoderma embrionário**. As células mesenquimais produzidas pela linha primitiva logo se organizam em uma terceira camada germinativa, o **mesoderma intraembrionário ou embrionário**, ocupando a área entre o antigo hipoblasto e as células do epiblasto. As células do mesoderma migram para as bordas do disco embrionário, onde se unem ao **mesoderma extraembrionário** que reveste o âmnio e a vesícula umbilical.
- Ao final da terceira semana, o embrião é um disco embrionário oval e achatado (Fig. 4-2*H*). O mesoderma existe entre o ectoderma e o endoderma do disco em toda a sua extensão, exceto na **membrana bucofaríngea**; no plano mediano, ocupado pela notocorda e na **membrana cloacal** (Fig. 4-8*E*).
- No início da terceira semana, as células mesenquimais da linha primitiva formam o **processo notocordal,** entre o ectoderma e o endoderma embrionário. O processo notocordal se estende do nó primitivo até a **placa pré- cordal**. Formam-se aberturas no assoalho do **canal notocordal**, que logo coalescem, formando a **placa notocordal**. Essa placa se invagina para formar a n**otocorda**, o eixo primitivo do embrião ao redor do qual se forma o esqueleto axial (p. ex., a coluna vertebral).
- A **placa neural** aparece como um espessamento do ectoderma do embrião, induzido pelo desenvolvimento da notocorda. Um **sulco neural longitudinal** se desenvolve na placa neural, e é margeado pelas **pregas neurais**. A fusão das pregais neurais forma o tubo neural, o primórdio do SNC (Figs. 4-9*A* e 4-10).
- À medida que as pregas neurais se fusionam para formar o tubo neural, as células neuroectodérmicas formam a **crista neural** entre o ectoderma superficial e o tubo neural.
- O mesoderma de cada lado da notocorda se condensa para formar colunas longitudinais de mesoderma paraxial, que, até o final da terceira semana, dão origem aos **somitos.**
- O **celoma** (cavidade) no interior do embrião surge como espaços isolados no mesoderma lateral e no mesoderma cardiogênico. As **vesículas celômicas** em seguida coalescem formando uma única cavidade, em formato de ferradura, que, posteriormente, originam as **cavidades do corpo** (Fig. 4-9*E*).
- Os **vasos sanguíneos** aparecem primeiro na parede da vesícula umbilical, do alantoide e do córion. Eles se desenvolvem no interior do embrião logo em seguida. As hemácias fetais se desenvolvem a partir de precursores hematopoiéticos diferentes.
- O **coração primitivo** é representado pelos **tubos cardíacos endocárdicos pareados**. Até o final da terceira semana, os tubos cardíacos se fundiram, formando um **coração tubular**, que está unido aos vasos sanguíneos do embrião, da vesícula umbilical, do córion e do pedículo de conexão, formando um **sistema cardiovascular primitivo** (Fig. 4-12).
- As **vilosidades coriônicas primárias** se tornam **vilosidades coriônicas secundárias** quando adquirem um eixo central mesenquimal. Antes do final da terceira semana, ocorre o desenvolvimento de capilares transformando- as em **vilosidades coriônicas terciárias** (Fig. 4-14*C*). As extensões citotrofoblásticas das vilosidades-tronco se unem para formar uma **capa citotrofoblástica** que ancora o saco coriônico no endométrio.

Crescimento anormal do trofoblasto

Algumas vezes, o embrião morre e as vilosidades coriônicas (Fig. 4-14*A*) não completam seu desenvolvimento; isto é, elas não se tornam vascularizadas para formar as **vilosidades terciárias** (Fig. 4-14*C*). Essas vilosidades em degeneração formam inchaços císticos, **molas hidatiformes**, que são semelhantes a cachos de uva (Fig. 4-15). As molas exibem graus variados de proliferação trofoblástica e produzem quantidades excessivas de **gonadotrofina coriônica humana**. Algumas molas se desenvolvem após abortos espontâneos, e outras ocorrem após partos normais. 3% a 5% das molas se desenvolvem em lesões trofoblásticas malignas, **coriocarcinomas**.

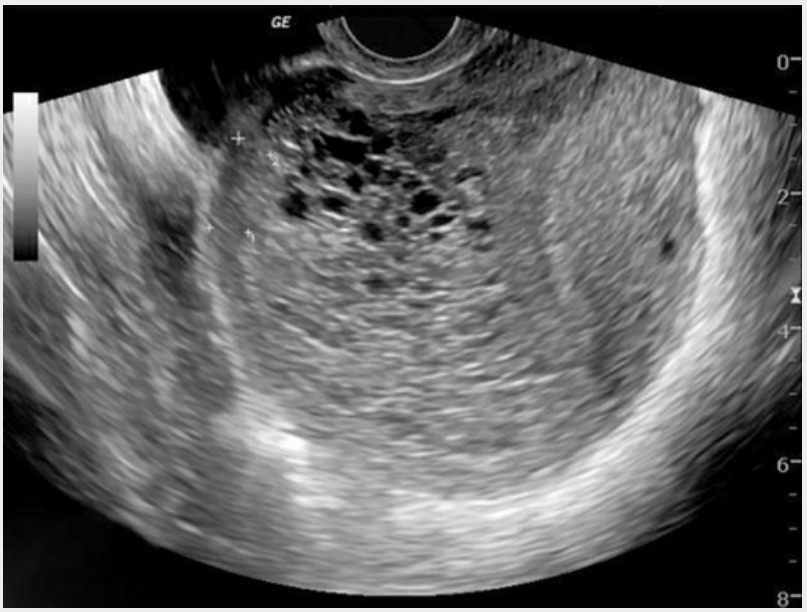


FIGURA 4-15 Ultrassonografia mostrando uma mole hidatiforme completa. Observe vários pequenos espaços císticos. Os aglomerados em "cachos de uvas" são uma característica típica da gestação molar.

Os **coriocarcinomas** invariavelmente produzem metástases, ou seja, espalham-se através da corrente sanguínea para vários locais, tais como pulmões, vagina, fígado, ossos, intestino e encéfalo.

Os principais mecanismos para o desenvolvimento das **molas hidatiformes completas** são os seguintes:

- Fecundação de um oócito vazio (pronúcleo ausente ou inativo) por um espermatozoide, seguida pela duplicação (mola monoespermática).
- Fecundação de um oócito vazio por dois espermatozoides (mola diespermática).

A maioria das molas hidatiformes completas é monoespermática e a origem genética do DNA nuclear é paternal.

Uma **mola hidatiforme parcial** geralmente resulta da fecundação de um oócito normal por dois espermatozoides (**dispermia**).

Problemas de orientação clínica

Caso 4-1

Uma mulher de 30 anos de idade engravidou 2 meses após interromper a utilização de contraceptivos orais. Aproximadamente 3 semanas depois, ela teve um aborto espontâneo.

- Como os hormônios dessas pílulas afetam os ciclos ovariano e menstrual?
- O que pode ter causado o aborto espontâneo?

Caso 4-2

Uma mulher de 25 anos de idade, com história de ciclos menstruais regulares, estava com 5 dias de atraso na menstruação. Uma extração menstrual ou evacuação do útero foi realizada. O tecido removido foi examinado para evidências de uma gravidez.

- Um radioimunoensaio de alta sensibilidade detectaria uma gravidez nesse estágio inicial?
- Que achados clínicos indicariam uma gravidez em estágio inicial?
- Qual seria a idade dos produtos da concepção?

Caso 4-3

Uma mulher, cujo período menstrual havia falhado pouco tempo antes, estava preocupada se um copo de vinho que ela consumira na semana anterior poderia prejudicar o seu embrião.

- Qual o principal sistema de órgãos começa a se desenvolver durante a terceira semana?

- Qual anomalia congênita grave pode resultar de fatores teratogênicos (Capítulo 20) que atuam durante esse período do desenvolvimento?
- Quais informações você poderia discutir com a paciente?

Caso 4-4

Uma menina nasceu com um grande tumor situado entre o ânus e o sacro. Um diagnóstico de teratoma sacrococcígeo foi feito e a massa foi removida cirurgicamente.

- Qual é a provável origem embrionária desse tumor?
- Explique por que esses tumores contêm frequentemente vários tipos de tecidos derivados das três camadas germinativas?

Caso 4-5

Uma mulher com história de abortos precoces espontâneos foi examinada com ultrassom para determinar se o seu embrião ainda estava implantado.

- A ultrassonografia é útil na avaliação da gravidez durante a terceira semana? Caso seja, qual técnica ultrassonográfica especial necessita ser usada? Que estruturas podem ser reconhecidas?
- Se um teste de gravidez é negativo, é seguro admitir que a mulher não está grávida? Explique.
- Poderia haver uma gravidez extrauterina?

A discussão desses problemas é apresentada no Apêndice, na parte final deste livro.

Bibliografia e leituras sugeridas

De Val, S. Key transcriptional regulators of early vascular development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011; 31:1469.

Dias, A. S., de Almeida, I., Belmonte, J. M. Somites without a clock. *Science*. 2014; 343:791.

Downs, K. M. The enigmatic primitive streak: prevailing notions and challenges concerning the body axis of mammals. *Bioessays*. 2009; 31:892.

Gasser, R. F. Evidence that some events of mammalian embryogenesis can result from differential growth, making migration unnecessary. *Anat Rec B New Anat*. 2006; 289B:53.

Gibb, S., Maroto, M., Dale, J. K. The segmentation clock mechanism moves up a notch. *Trends Cell Biol*. 2010; 20:593.

Gucciardo, L., Uyttebroek, A., De Wever, I., et al. Prenatal assessment and management of sacrococcygeal teratoma. *Prenat Diagn*. 2011; 31:678.

Hall, B. K. *Bones and cartilage: developmental skeletal biology*. Philadelphia: Elsevier; 2005.

Hur, E.-M., Zhou F-Q. GSK3 signalling in neural development. *Nature Rev Neurosci*. 2010; 11:539.

Jagannathan-Bogdan, M., Zon, L. I. Hematopoiesis. *Development*. 2013; 140:2463.

Lewis, J., Hanisch, A., Holder, M. Notch signaling, the segmentation clock, and the patterning of vertebrate somites. *J Biol*. 2009; 8:44.

Liu, W., Komiya, Y., Mezzacappa, C., et al. MIM regulates vertebrate neural tube closure. *Development*. 2011; 138:2035.

Mayor, R., Theveneau, E. *The neural crest, Development*. 2013; 140:2247.

Piccolo, S. Developmental biology: mechanics in the embryo. *Nature*. 2013; 504:223.

Satoh, N., Tagawa, K., Takahasi, H. How was the notochord born? *Evol Dev*. 2012; 14:56.

Savage, P. Gestational trophoblastic disease. In Magowan B.A., Owen P., Thomson A., eds.: *Clinical obstetrics and gynaecology*, ed 3, Philadelphia: Saunders, 2014.

Slack, J. M.W. *Essential developmental biology*, ed 2. Oxford: Blackwell; 2006.

Tovar, J. A. The neural crest in pediatric surgery. *J Pediatr Surg*. 2007; 42:915.

Zorn, A. M., Wells, J. M. Vertebrate endoderm development and organ formation. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2009; 25:221.

CAPÍTULO 5

Quarta à Oitava Semana do Desenvolvimento Humano

Fases do Desenvolvimento Embrionário

Dobramento do Embrião
- Dobramento do Embrião no Plano Mediano
- Dobramento do Embrião no Plano Horizontal

Derivados das Camadas Germinativas

Controle do Desenvolvimento Embrionário

Principais Eventos da Quarta à Oitava Semana
- Quarta Semana
- Quinta Semana
- Sexta Semana
- Sétima Semana
- Oitava Semana

Estimativa da Idade do Embrião

Resumo da Quarta à Oitava Semana

Problemas de Orientação Clínica

Todas as principais estruturas internas e externas são estabelecidas durante a quarta à oitava semana. Ao final do período embrionário, os principais sistemas de órgãos iniciaram seu desenvolvimento. Os tecidos e órgãos se formam, a forma do embrião muda e ao final desse período, o embrião possui uma aparência nitidamente humana. Uma vez que os tecidos e órgãos estão rapidamente se diferenciando, a exposição dos embriões a teratógenos durante esse período pode causar grandes anomalias congênitas. **Teratógenos** são agentes (como algumas drogas e vírus) que produzem ou aumentam a incidência de anomalias congênitas (Capítulo 20).

Fases do desenvolvimento embrionário

O desenvolvimento humano é dividido em três fases que, de certa forma, estão inter-relacionadas:

- A primeira fase é a de **crescimento**, que envolve divisão celular e a elaboração de produtos celulares.
- A segunda fase é a **morfogênese**, desenvolvimento da forma, tamanho e outras características de um órgão em particular ou parte de todo o corpo. A morfogênese é um processo molecular complexo controlado pela expressão e regulação de genes específicos em uma sequência ordenada. Mudanças no destino celular, na forma da célula e no movimento celular permitem que as células interajam uma com as outras durante a formação dos tecidos e dos órgãos.
- A terceira fase é a **diferenciação**, durante a qual as células são organizadas em um padrão preciso de tecidos e de órgãos capazes de executar funções especializadas.

Dobramento do embrião

Um evento significativo no estabelecimento da forma do corpo é o dobramento do disco embrionário trilaminar plano em um embrião ligeiramente cilíndrico (Fig. 5-1). O dobramento ocorre nos planos mediano e horizontal e resulta do crescimento rápido do embrião. A velocidade no crescimento das laterais do disco embrionário não acompanha o ritmo de crescimento do eixo maior do embrião, que aumenta rapidamente o seu comprimento. O

dobramento das extremidades cranial e caudal e o dobramento lateral ocorrem simultaneamente. Concomitantemente, existe uma constrição relativa na junção do embrião com a vesícula umbilical.

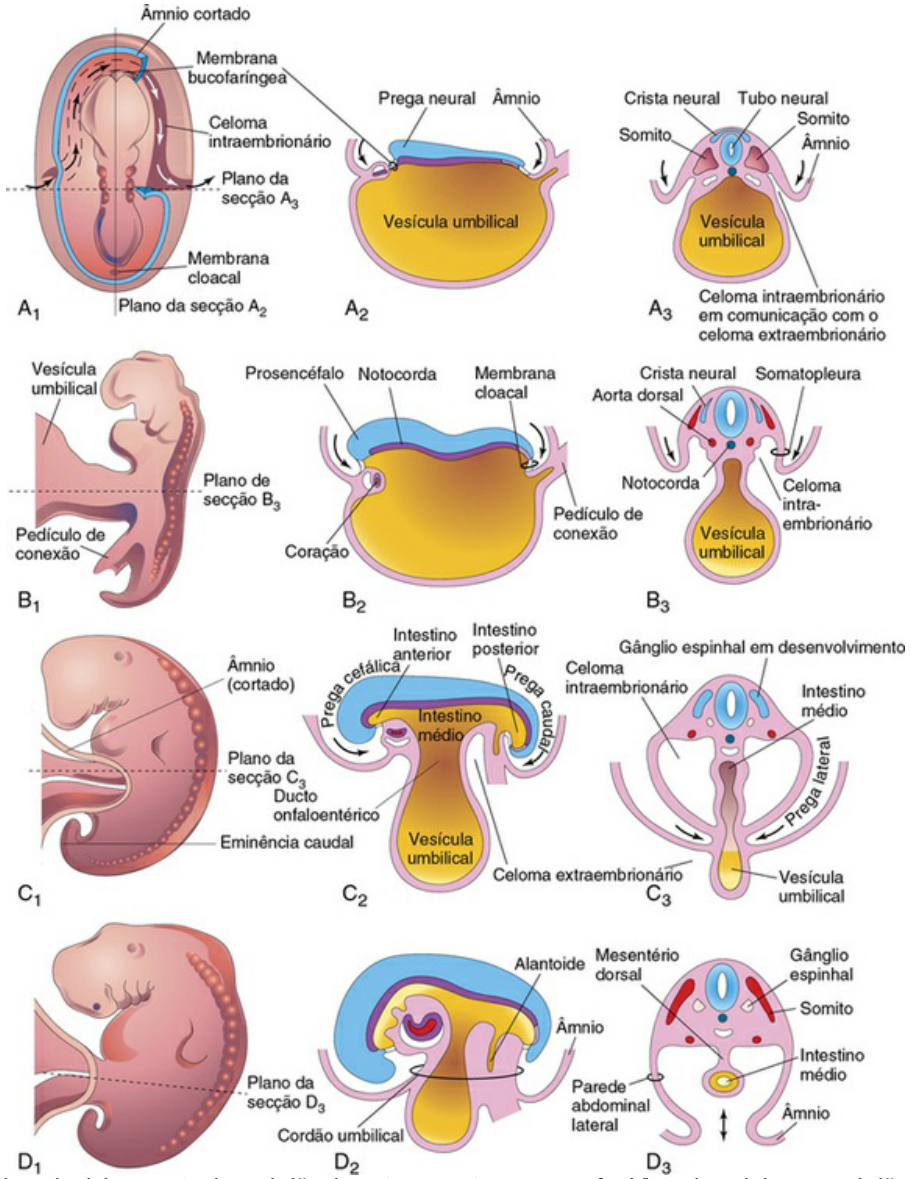


FIGURA 5-1 Desenhos do dobramento do embrião durante a quarta semana. **A_1**, Vista dorsal de um embrião no início da quarta semana. Três pares de somitos são visíveis. A continuidade do celoma intraembrionário com o celoma extraembrionário é ilustrada no lado direito pela remoção de parte do ectoderma e do mesoderma do embrião. **B_1, C_1** e **D_1**, Vistas laterais de um embrião com 22, 26 e 28 dias, respectivamente. **A_2-D_2**, Secções sagitais do plano mostrado em **A_1, A_3-D_3**, Secções transversais dos níveis indicados em **A_1-D_1**.

Dobramento do Embrião no Plano Mediano

O dobramento das extremidades do embrião produz as **pregas cefálica e caudal** que resultam em uma movimentação das regiões cranial e caudal ventralmente, enquanto o embrião se alonga cranial e caudalmente (Fig. 5-1A_2 a D_2).

Prega Cefálica

No início da quarta semana, as **pregas neurais** na região cranial formam o primórdio do encéfalo (Fig. 5-1A_2 a B_2). Inicialmente, o encéfalo em desenvolvimento se projeta dorsalmente para a **cavidade amniótica**, a cavidade cheia de fluido no interior do **âmnio** (a membrana mais interna ao redor do embrião). A cavidade amniótica contém o líquido amniótico e o embrião. Posteriormente, o prosencéfalo em desenvolvimento cresce cranialmente além da membrana bucofaríngea e coloca-se sobre o coração em desenvolvimento (Fig 5-2*B* e *C*).

Ao mesmo tempo, o **septo transverso**, o coração primitivo, o celoma pericárdico e a membrana bucofaríngea se deslocam para a superfície ventral do embrião. Durante o dobramento, parte do endoderma da **vesícula umbilical** é incorporado ao embrião como o **intestino anterior** (primórdio da faringe, esôfago e sistema respiratório inferior) (Fig. 5-2*C* e Capítulo 11). O intestino anterior localiza-se entre o prosencéfalo e o coração primitivo, e a **membrana bucofaríngea** separa o intestino anterior do **estomodeu**, a boca primitiva (Figs. 5-3*B* e 5-2*C*).

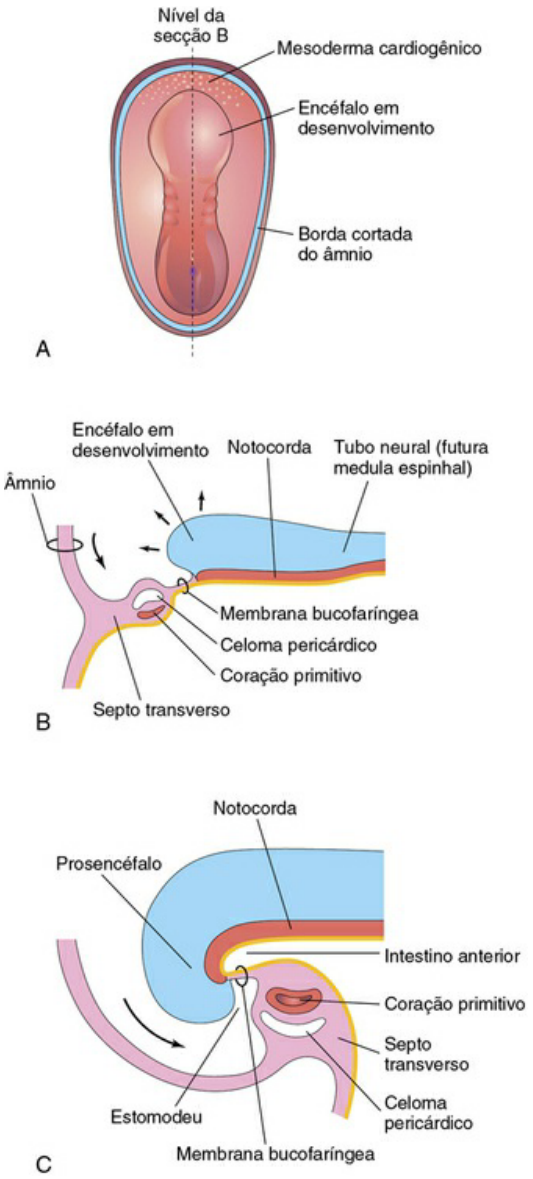


FIGURA 5-2 Dobramento da extremidade cranial do embrião. **A**, Vista dorsal do embrião de 21 dias. **B**, Secção sagital da parte cranial do embrião mostrada no plano em **A**. Observe o deslocamento ventral do coração em **B** e **C**. **C**, Secção sagital de um embrião com 26 dias. Note que o septo transverso, o coração primitivo, o celoma pericárdico e a membrana bucofaríngea se deslocaram para a superfície ventral do embrião. Observe também que parte da vesícula umbilical é incorporada ao embrião como intestino anterior.

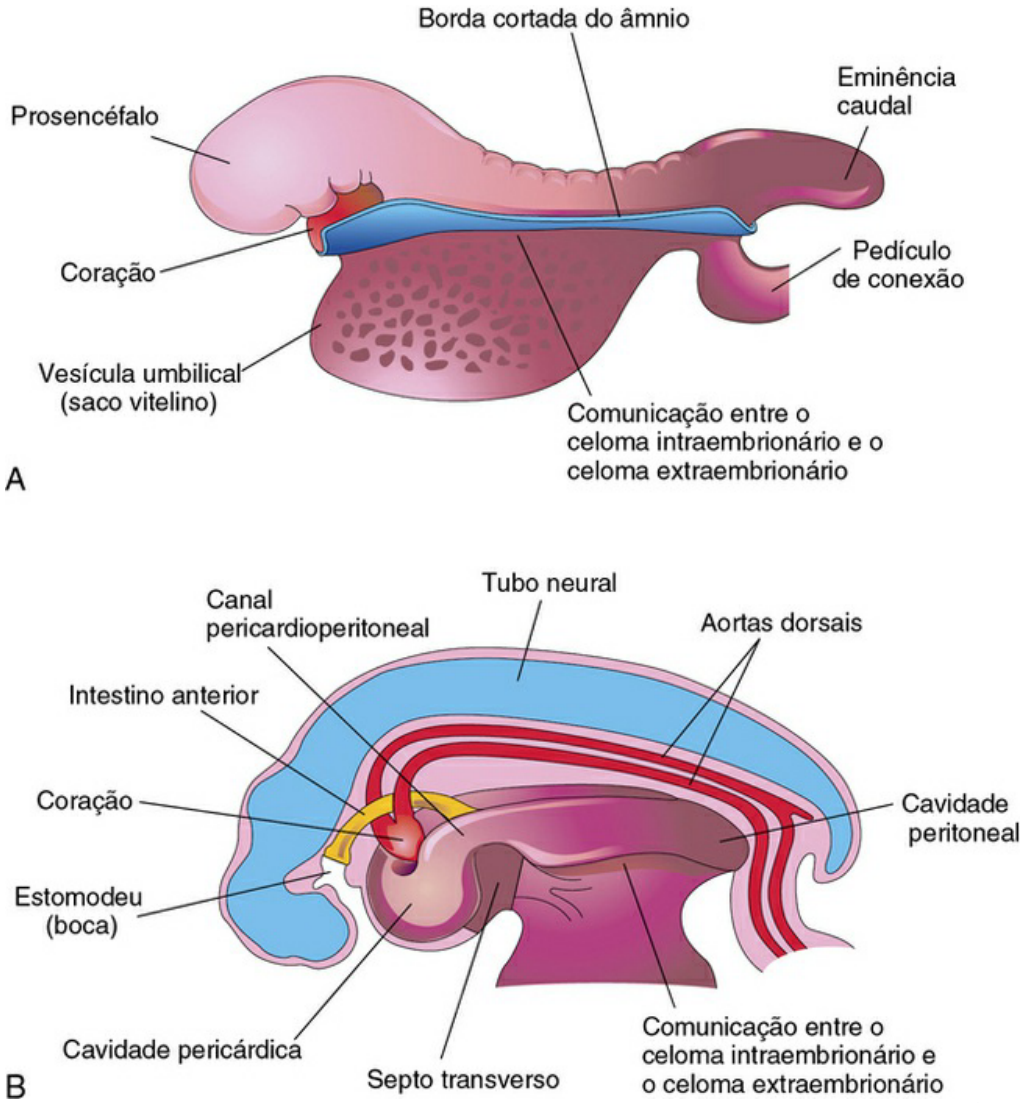


FIGURA 5-3 Desenhos do efeito da prega cefálica no celoma intraembrionário. **A**, Vista lateral de um embrião (24 a 25 dias) durante o dobramento, mostrando o prosencéfalo grande, a posição ventral do coração e a comunicação entre as partes intra e extraembrionárias do celoma. **B**, Desenho esquemático de um embrião (26 a 27 dias) após o dobramento, mostrando a cavidade pericárdica ventralmente, o canal pericardioperitoneal percorrendo dorsalmente cada lado do intestino anterior e o celoma intraembrionário em comunicação com o celoma extraembrionário.

Após o dobramento da cabeça, o **septo tranverso** localiza-se caudal ao coração, onde posteriormente esse se desenvolve no **tendão central do diafragma**, a separação entre a cavidade abdominal e a torácica (Fig. 5-3*B* e Capítulo 8). A prega cefálica também afeta o arranjo do **celoma embrionário** (primórdio da cavidade corporal). Antes do dobramento, o celoma consiste em uma cavidade achatada e em formato de ferradura (Fig. 5-1A_1). Após o dobramento, o **celoma pericárdico** situa-se ventral ao coração e cranial ao septo transverso (Fig. 5-2*B* e *C*). Neste estágio, o **celoma intraembrionário** se comunica amplamente, em ambos os lados, com o **celoma extraembrionário** (Figs. 5-1A_3 e 5-3*A* e *B*).

Prega Caudal

O dobramento da extremidade caudal do embrião resulta principalmente do crescimento da parte distal do **tubo neural**, o primórdio da medula espinhal (Fig. 5-4*A* e *B*). À medida que o embrião cresce, a **eminência caudal** (região da cauda) se projeta sobre a **membrana cloacal**, o futuro local do ânus (Figs. 5-3*A* e 5-4*B*). Durante o dobramento, parte da camada germinativa endodérmica é incorporada ao embrião como o intestino posterior, que originará o cólon e o reto (Fig. 5-4*B*).

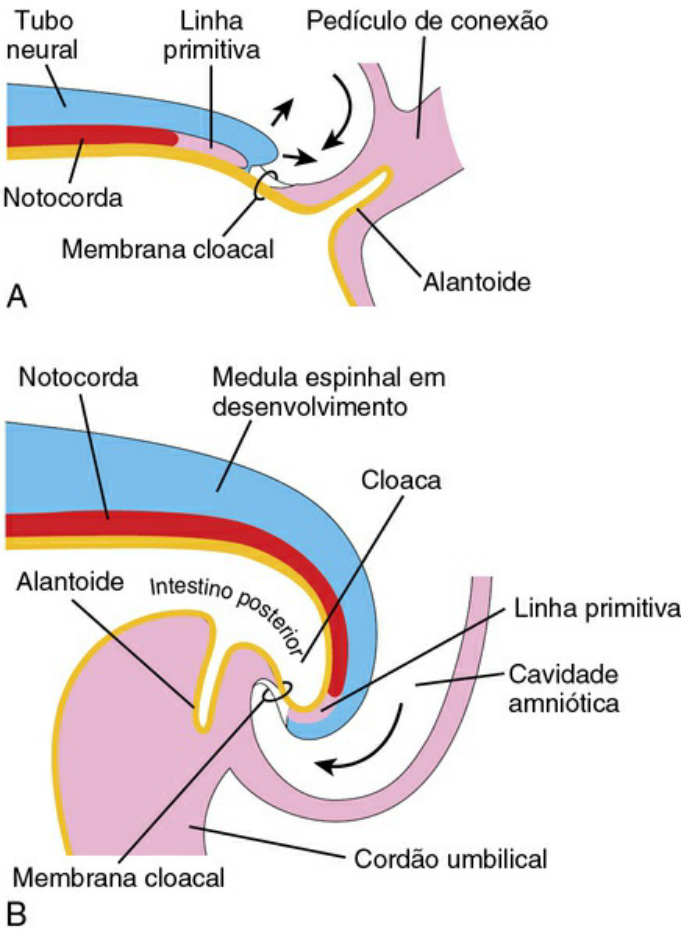


FIGURA 5-4 Dobramento da extremidade caudal do embrião. **A**, Secção sagital da parte caudal do embrião no início da quarta semana. **B**, Secção similar ao final da quarta semana. Note que parte da vesícula umbilical é incorporada ao embrião como intestino posterior e que a parte terminal do intestino posterior apresenta-se dilatada formando a cloaca. Observe também a mudança na posição da linha primitiva, do alantoide, da membrana cloacal e do pedículo de conexão (cordão umbilical).

A parte terminal do intestino posterior logo se dilata levemente para formar a **cloaca**: a bexiga urinária e o reto rudimentares (Fig. *5-4B* e Capítulos 11 e 12). Antes do dobramento, a **linha primitiva** situa-se cranial à membrana cloacal (Fig. 5-4A); após o dobramento, ela situa-se caudal a esta (Fig. *5-4B*). O **pedículo de conexão** (primórdio do cordão umbilical) está agora ligado à superfície ventral do embrião (Fig. *5-4A*), e o **alantoide**, ou divertículo da vesícula umbilical, é parcialmente incorporado ao embrião (Fig. *5-4A* e *B*).

Dobramento do Embrião no Plano Horizontal

O dobramento lateral do embrião em desenvolvimento produz as **pregas laterais** direita e esquerda (Fig. *5-1*A_3 a D_3). O dobramento lateral é resultado do rápido crescimento da medula espinhal e dos somitos. O primórdio da parede abdominal ventrolateral dobra-se em direção ao plano mediano, deslocando as bordas do **disco embrionário** ventralmente e formando um embrião grosseiramente cilíndrico (Fig. *5-6A*). Com a formação da parede abdominal, parte da camada germinativa endodérmica é incorporada ao embrião como o **intestino médio**, o primórdio do intestino delgado (Fig. *5-1*C_2 e Capítulo 11).

Inicialmente, existe uma ampla comunicação entre o intestino médio e a vesícula umbilical (Fig. *5-1*A_2); entretanto, após o dobramento lateral, a comunicação é reduzida, formando o **ducto onfaloentérico** (Fig. *5-1*C_2). A região de ligação do âmnio à superfície ventral do embrião é também reduzida a uma região umbilical relativamente estreita (Fig. *5-1*D_2 e D_3). Com o **cordão umbilical** formado a partir do pedículo de conexão (Fig. *5-1*B_2 e D_2), a fusão ventral das pregas laterais reduz a região de comunicação entre as cavidades celomáticas intraembrionária e extraembrionária a uma comunicação estreita (Fig. *5-1*C_2). Com a expansão da cavidade amniótica e obliteração da maior parte do celoma extraembrionário, o âmnio forma o revestimento epitelial do cordão umbilical (Fig. *5-1*D_2).

Derivados das Camadas Germinativas

As três camadas germinativas (ectoderma, mesoderma e endoderma) formadas durante a **gastrulação** (Fig. 5-5) dão origem aos primórdios de todos os tecidos e órgãos. A especificidade das camadas germinativas, entretanto, não está rigidamente fixa. As células de cada camada germinativa se dividem, migram, se agregam e se diferenciam em padrões e, assim, formam os diversos sistemas de órgãos. Os principais derivados das camadas germinativas são os seguintes (Fig. 5-5):

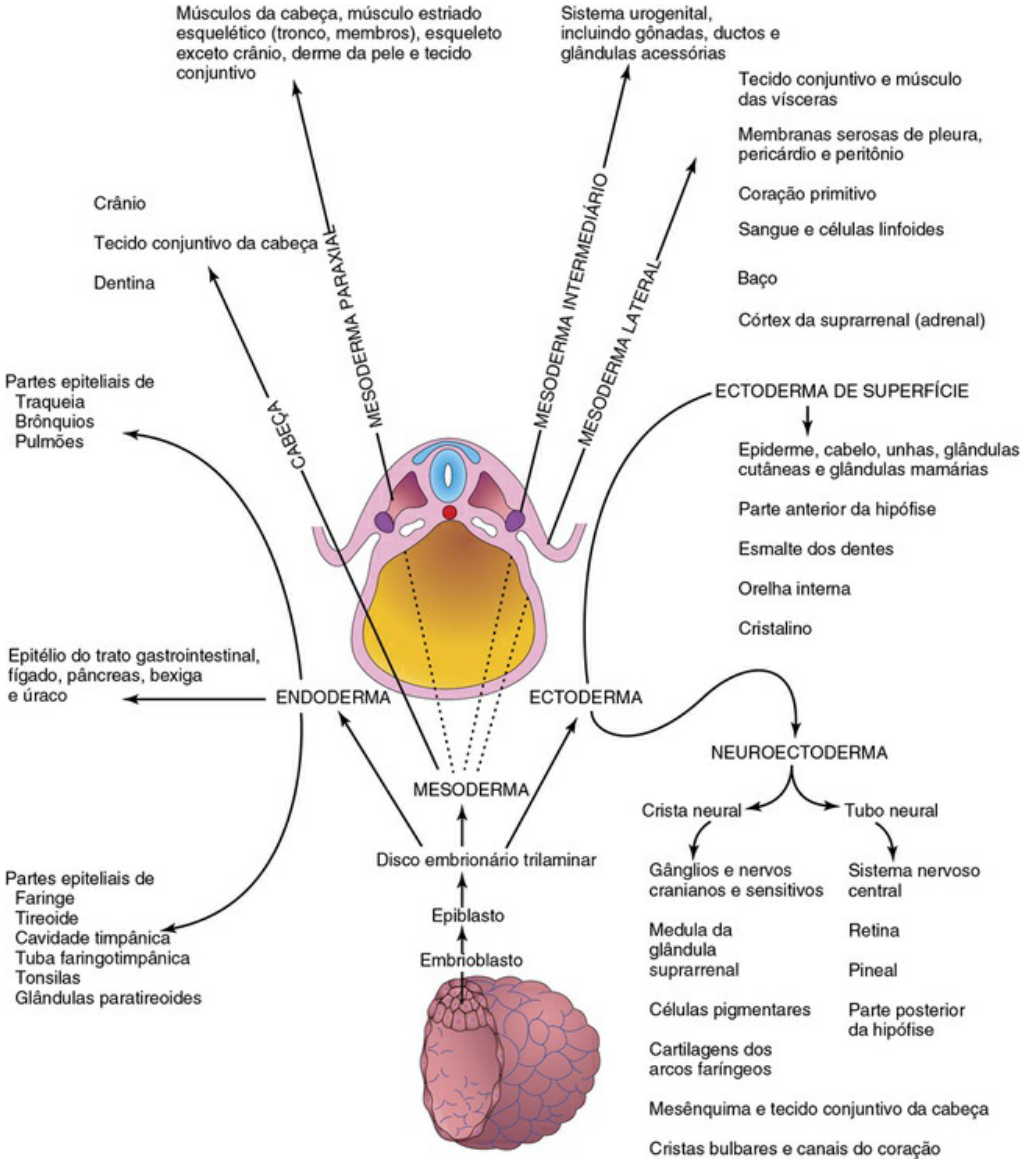


FIGURA 5-5 Esquema ilustrando os derivados das três camadas germinativas, ectoderma, endoderma e mesoderma. As células dessas camadas contribuem para a formação de diferentes tecidos e órgãos.

- O **ectoderma** dá origem ao sistema nervoso central; ao sistema nervoso periférico, ao epitélio sensorial dos olhos, das orelhas e do nariz; à epiderme e seus anexos (cabelos e unhas); às glândulas mamárias; à hipófise; às glândulas subcutâneas e ao esmalte dos dentes. As **células da crista neural**, derivadas do **neuroectoderma**, a região central do ectoderma inicial, originam ou participam da formação de muitos tipos celulares e órgãos, incluindo as células da medula espinhal, dos nervos cranianos (V, VII, IX e X) e dos gânglios autônomos; as células mielinizantes do sistema nervoso periférico; as células pigmentares da derme; os músculos, os tecidos conjuntivos e os ossos originados dos arcos faríngeos; a medular da suprarrenal e as **meninge**s (membranas) do encéfalo e da medula espinhal.
- O **mesoderma** dá origem ao tecido conjuntivo, à cartilagem, ao osso, aos músculos liso e estriado, ao coração, ao sangue e aos vasos linfáticos; aos rins; aos ovários; aos testículos; aos ductos genitais; às membranas serosas de revestimento das **cavidades corporais** (pericárdio, pleura e membrana peritoneal); ao baço e ao córtex das glândulas suprarrenais.
- O **endoderma** dá origem ao revestimento epitelial dos tratos digestório e respiratório; ao parênquima (tecido

conjuntivo de sustentação) das tonsilas; às glândulas tireoide e paratireoide; ao timo; ao fígado e ao pâncreas; ao epitélio de revestimento da bexiga e da maior parte da uretra e ao epitélio de revestimento da cavidade timpânica, antro do tímpano e tuba faringotimpânica (Fig. 5-5).

Controle do desenvolvimento embrionário

O desenvolvimento embrionário resulta dos planos genéticos dos cromossomos. O conhecimento sobre os genes que controlam o desenvolvimento humano tem aumentado (Capítulo 21). A maior parte das informações sobre o processo de desenvolvimento provê de estudos com outros organismos, especialmente a *Drosophila* (mosca da fruta usada extensivamente em pesquisas genéticas) e camundongos, em decorrência dos problemas éticos associados com a utilização de embriões humanos para estudos laboratoriais.

A maioria dos processos de desenvolvimento dependem de uma interação coordenada precisa de fatores genéticos e ambientais. Diversos mecanismos de controle guiam a diferenciação e garantem um desenvolvimento sincronizado, tais como as interações teciduais, a regulação da migração celular e das colônias de células, a proliferação controlada e a morte celular programada (**apoptose**). Cada sistema do corpo possui o seu próprio padrão de desenvolvimento.

O desenvolvimento embrionário é essencialmente um processo de crescimento e aumento na complexidade das estruturas e da função. O crescimento é alcançado por mitoses (reprodução somática das células) junto com a produção de matrizes extracelulares (substância ao redor), enquanto a complexidade é alcançada por meio da morfogênese e da diferenciação. As células que compõem os tecidos de um embrião em estágio bem inicial são pluripotentes (isto é, elas possuem a capacidade de transformar-se em mais de um órgão ou tecido), que em diferentes circuntâncias são capazes de seguir mais de uma via de desenvolvimento. Esse amplo potencial de desenvolvimento torna-se progressivamente restrito à medida que os tecidos adquirem características especializadas necessárias ao aumento de sua sofisticação estrutural e funcional. Tal restrição presume que as escolhas devem ser feitas para que se alcance uma diversificação tecidual.

A maioria das evidências indica que essas escolhas são determinadas não como consequência da linhagem celular, mas em resposta a estímulos do entorno próximo, incluindo os tecidos adjacentes. Como resultado, a precisão arquitetural e a coordenação, que são frequentemente requeridas para a função normal de um órgão, parecem ser alcançadas pela interação das partes constituintes dos órgãos durante o desenvolvimento.

A interação dos tecidos durante o desenvolvimento é um tema recorrente na embriologia. A interação que conduz a mudança no curso do desenvolvimento de pelo menos um dos integrantes são chamadas de **induções**. Numerosas demonstrações de tais interações indutivas podem ser encontradas; por exemplo, *durante o desenvolvimento dos olhos*, a vesícula óptica induz o desenvolvimento do cristalino a partir do ectoderma da superfície da cabeça. Quando a vesícula óptica está ausente, os olhos falham em se desenvolver. Além disso, se a vesícula óptica for removida e colocada em associação com o ectoderma de superfície que não está normalmente envolvido com o desenvolvimento dos olhos, é possível induzir a formação do cristalino.

É evidente, portanto, que o desenvolvimento do cristalino é dependente da associação que o ectoderma adquire com um segundo tecido. Na presença do neuroectoderma da vesícula óptica, o ectoderma de superfície da cabeça adota uma via de desenvolvimento que de outro modo, não teria tomado. De modo similar, muitos dos movimentos morfogenéticos dos tecidos que possuem papéis importantes na formação do embrião também provém das mudanças nas associações teciduais que são fundamentais para as **interações teciduais indutivas.**

O fato de um tecido poder influenciar a *via de desenvolvimento adotada por outro tecido* presume a passagem de sinal entre os dois interagentes. A análise de defeitos moleculares em cepas mutantes mostra que as interações teciduais anormais ocorrem durante o desenvolvimento embrionário e estudos do desenvolvimento de embriões com mutações em genes-alvos começaram a revelar os mecanismos moleculares de indução. O mecanismo de transferência de sinal parece variar de acordo com os tecidos específicos envolvidos. Em alguns casos, o sinal parece assumir a forma de uma molécula difusível, como o **sonic hedgehog**, que passa do tecido indutor para o tecido-alvo. Em outros, a mensagem parece ser mediada através da matriz extracelular não difusível, que é secretada pelo indutor e com a qual o tecido-alvo entra em contato. Ainda em outros casos, o sinal parece requerer que o contato físico ocorra entre os tecidos indutores e os tecidos alvos. Independente do mecanismo de transferência intercelular envolvido, o sinal é traduzido como uma mensagem intracelular que influencia a atividade genética das células-alvo.

O sinal pode ser relativamente inespecífico em algumas interações. O papel de indutor natural em uma

variedade de interações tem mostrado ser mimetizado por numerosas fontes de tecidos heterólogos e, em alguns casos, por uma variedade de preparações isentas de células. Estudos sugerem que a especificidade de uma dada indução é propriedade do tecido-alvo em vez do indutor. A indução não deve ser entendida como um fenômeno isolado. Frequentemente, elas ocorrem de modo sequencial que resulta em um desenvolvimento ordenado de uma estrutura complexa; por exemplo, após a indução do cristalino pela vesícula óptica, o cristalino induz o desenvolvimento da córnea a partir do ectoderma de superfície e do mesênquima adjacente. Isso garante a formação das partes componentes que são de tamanho e relações apropriadas para a função do órgão. Em outros sistemas, existe evidência que as relações entre os tecidos são recíprocas. Durante o *desenvolvimento dos rins*, por exemplo, o broto uretérico (divertículo metanéfrico) induz a formação dos túbulos no mesoderma metanéfrico (Capítulo 12). Esse mesoderma, por sua vez, induz a ramificação do divertículo que resulta no desenvolvimento dos túbulos coletores e dos cálices dos rins.

Para serem competentes em responder aos estímulos indutores, as células do sistema-alvo precisam expressar receptores apropriados para a molécula indutora de sinal específica, os componentes da **via de transdução de sinal intracelular** particular e os **fatores de transcrição** que irão mediar à resposta particular. Evidências experimentais sugerem que a aquisição da competência pelo tecido-alvo é frequentemente dependente de prévias interações com outros tecidos. Por exemplo, na formação do cristalino a resposta do ectoderma da cabeça ao estímulo dado pela vesícula óptica parece ser dependente de uma associação prévia do ectoderma da cabeça com a placa neural anterior.

A habilidade do sistema-alvo de responder a um estímulo indutor não é ilimitada. A maior parte dos tecidos indutíveis parece passar por um estado fisiológico transitório, porém, mais ou menos nitidamente delimitado, no qual eles são competentes a responder a um sinal indutor de um tecido vizinho. Por esse estado de receptividade ser limitado, um atraso no desenvolvimento de um ou mais componentes em um sistema interativo pode levar à falha de uma interação indutiva. Qualquer que seja o mecanismo de sinal empregado, os sistemas indutivos parecem ter como característica comum a íntima proximidade entre os tecidos que interagem. Evidências experimentais tem demonstrado que as interações podem falhar caso os interagentes estejam amplamente separados. Consequentemente, os processos indutivos parecem ser limitados em espaço, assim como no tempo. Como a indução tecidual desempenha tal papel fundamental em assegurar a formação ordenada de estruturas precisas, pode-se esperar que falhas nas interações levem a consequências drásticas no desenvolvimento (p. ex., anomalias congênitas, tais como a ausência do cristalino).

Principais eventos da quarta à oitava semana

As descrições a seguir resumem os principais eventos do desenvolvimento e as mudanças na forma externa do embrião da quarta à oitava semana. Os principais critérios para a estimativa dos estágios do desenvolvimento de embriões humanos estão listados na Tabela 5-1.

Tabela 5-1

Critério para a Estimativa do Estágio de Desenvolvimento em Embriões Humanos

IDADE (DIAS)	FIGURA DE REFERÊNCIA	ESTÁGIO CARNEGIE	NÚMERO DE SOMITOS	COMPRIMENTO (mm)*	PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS EXTERNAS†
20–21		9	1–3	1,5–3,0	Disco embrionário achatado. Sulco neural profundo e pregas neurais proeminentes. Um a três pares de somitos presentes. Prega cefálica evidente.
22–23	5–6	10	4–12	1,0–3,5	Embrião reto ou ligeiramente curvado. Tubo neural se formando ou já formado próximo aos somitos, mas amplamente aberto nos neuroporos rostral e caudal. O primeiro e o segundo pares de arcos faríngeos estão visíveis.
24–25	5–7	11	13–20	2,5–4,5	O embrião está curvado devido às pregas cefálica e caudal. O neuroporo rostral está fechando. Placoides óticos presentes. Vesículas ópticas formadas.
26–27	5–8	12	21–29	3,0–5,0	Aparecem os brotos dos membros superiores. O neuroporo rostral se fechou. O neuroporo caudal está se fechando. Três pares de arcos faríngeos visíveis. Proeminência cardíaca nítida. Fossetas óticas estão presentes.
28–30	5–9 5–11	13	30–35	4,0–6,0	O embrião apresenta-se curvado em C. Neuroporo caudal se fechou. Quatro pares de arcos faríngeos visíveis. Aparecem os brotos dos membros inferiores. As vesículas óticas estão presentes. Placoides do cristalino visíveis. Eminência caudal semelhante a uma cauda está presente.
31–32	5–12 5–13	14	‡	5,0–7,0	Fossetas do cristalino e nasais visíveis. Cálices ópticos presentes.
33–36		15		7,0–9,0	Placas das mãos formadas; raios digitais nítidos. Vesículas do cristalino presentes. Fossetas nasais proeminentes. Seios cervicais visíveis.
37–40		16		8,0–11,0	Placas dos pés formadas. Pigmento visível na retina. Saliências auriculares em desenvolvimento.
41–43	5–14	17		11,0–14,0	Raios digitais claramente visíveis nas placas das mãos. Saliências auriculares delimitam a futura aurícula da orelha externa. O tronco começa a ficar reto. Vesículas encefálicas proeminentes.
44–46		18		13,0–17,0	Raios digitais claramente visíveis nas placas dos pés. Região do cotovelo visível. Pálpebras se formando. Chanfraduras entre os raios digitais das mãos. Mamilos visíveis.
47–48	5–15	19		16,0–18,0	Os membros estendem-se ventralmente. Tronco se alongando e ficando reto. Proeminente hérnia do intestino médio.
49–51		20		18,0–22,0	Membros superiores mais compridos e curvados nos cotovelos. Dedos das mãos nítidos, mas unidos por membrana. Chanfraduras entre os raios digitais dos pés. Aparece o plexo vascular do couro cabeludo.
52–53	5–16	21		22,0–24,0	Mãos e pés aproximam-se um dos outros. Dedos das mãos estão livres e mais compridos. Dedos dos pés nítidos, mas unidos por membrana.
54–55		22		23,0–28,0	Dedos dos pés estão livres e mais compridos. Pálpebras e aurículas da orelha externa mais desenvolvidas.
56		23		27,0–31,0	Cabeça mais arredondada e mostrando características humanas. A genitália externa ainda não possui uma aparência distinta. Protuberância nítida ainda presente no cordão umbilical, causada pela herniação dos intestinos. Eminência caudal (cauda) desapareceu.

*O comprimento do embrião indica a faixa de variação frequente. Nos estágios 9 e 10 a medida é o maior comprimento; nos estágios subsequentes, são dadas as medidas da cabeça-nádegas (Fig. 5-20).

†Baseado em Nishimura et al. (1974), O'Rahilly e Müller (1987), Shiota (1991) e no Virtual Human Embryo Project (Líderes do Projeto: Dr. Raymond Gasser e Dr. Jonh Cork [http://www.ehd.org/virtual-human-embryo/].

‡Nesse estágio e nos subsequentes, é difícil de determinar o número de somitos e por isso não é um critério útil.

Quarta Semana

As principais mudanças na forma do embrião ocorrem durante a quarta semana. No início, o embrião é quase reto e possui de 4 a 12 somitos que produzem elevações visíveis na superfície (Fig. 5-6*A* a *D*). O **tubo neural** é formado em frente aos somitos, mas é amplamente aberto nos neuroporos rostral e caudal (Fig. 5-6*C* e *D*). Com 24 dias, os primeiros arcos faríngeos estão visíveis. O **primeiro arco faríngeo** (arco mandibular) está nítido (Fig. 5-7). A maior parte do primeiro arco origina a mandíbula e a extensão rostral do arco, a **proeminência maxilar**,

contribui para a formação da maxila (maxilar superior). O embrião está agora levemente curvado em função das pregas cefálica e caudal. O coração forma uma grande **proeminência cardíaca** ventral e bombeia sangue (Fig. 5-7). O neuroporo rostral está fechando.

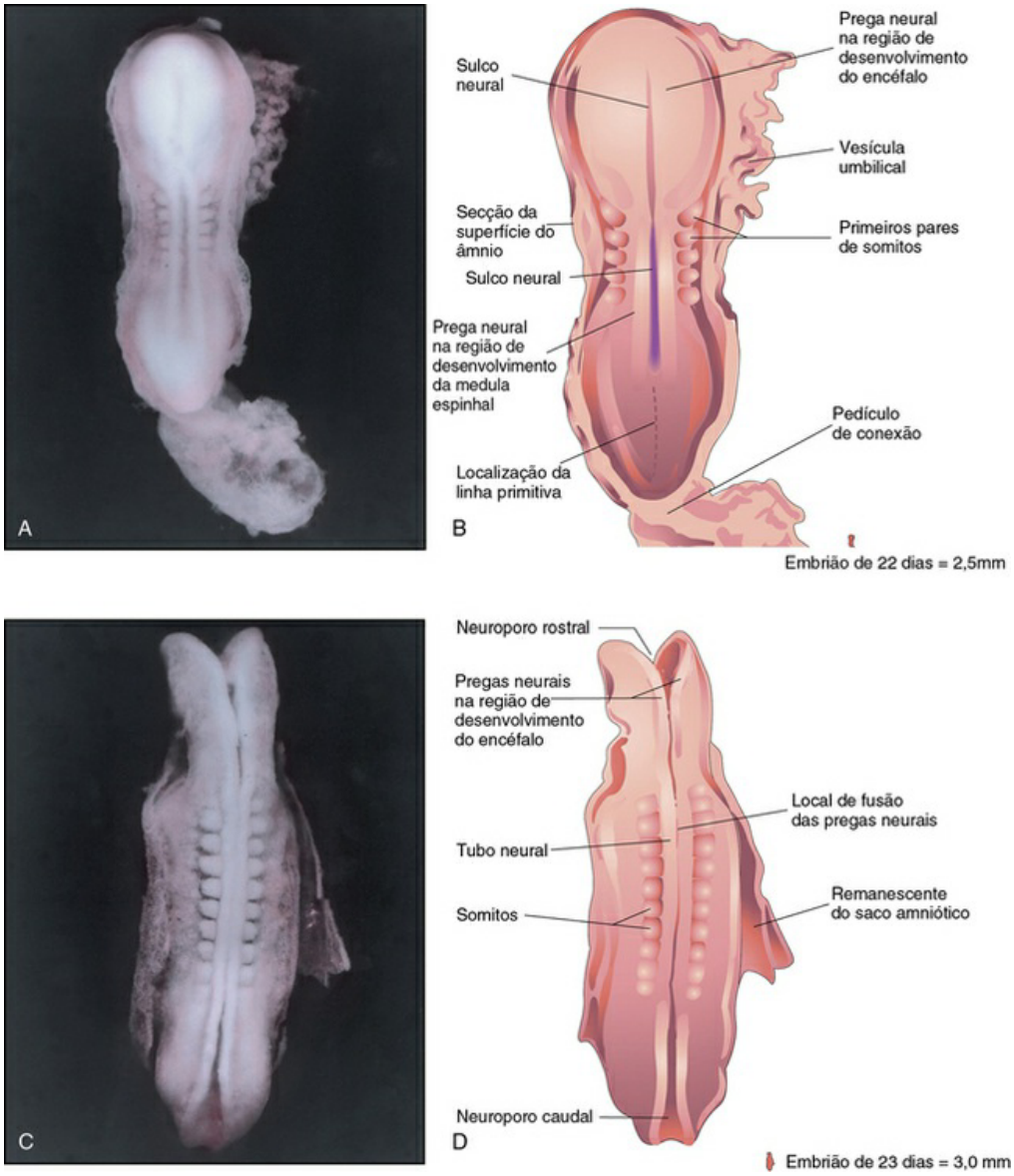


FIGURA 5-6 **A,** Vista dorsal de um embrião de cinco somitos no estágio Carnegie 10, aproximadamente com 22 dias. Observe as pregas neurais e um profundo sulco neural. As pregas neurais na região cranial se espessam para formar o primórdio do encéfalo. **B,** Desenho das estruturas mostradas em **A**. A maior parte do saco amniótico e do saco coriônico foi retirada para expor o embrião. **C,** Vista dorsal de um embrião mais desenvolvido de oito somitos no estágio Carnegie 10. O tubo neural se comunica abertamente com a cavidade amniótica pela extremidade cranial e caudal através dos neuroporos rostral e caudal, respectivamente. **D,** Diagrama das estruturas mostradas em **C**. As pregas neurais se fusionaram próximo aos somitos para formar o tubo neural (primórdio da medula espinhal nessa região). (***A*** e ***C***, De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color atlas of clinical embryology,* ed 2, Philadelphia, 2000, Saunders.)

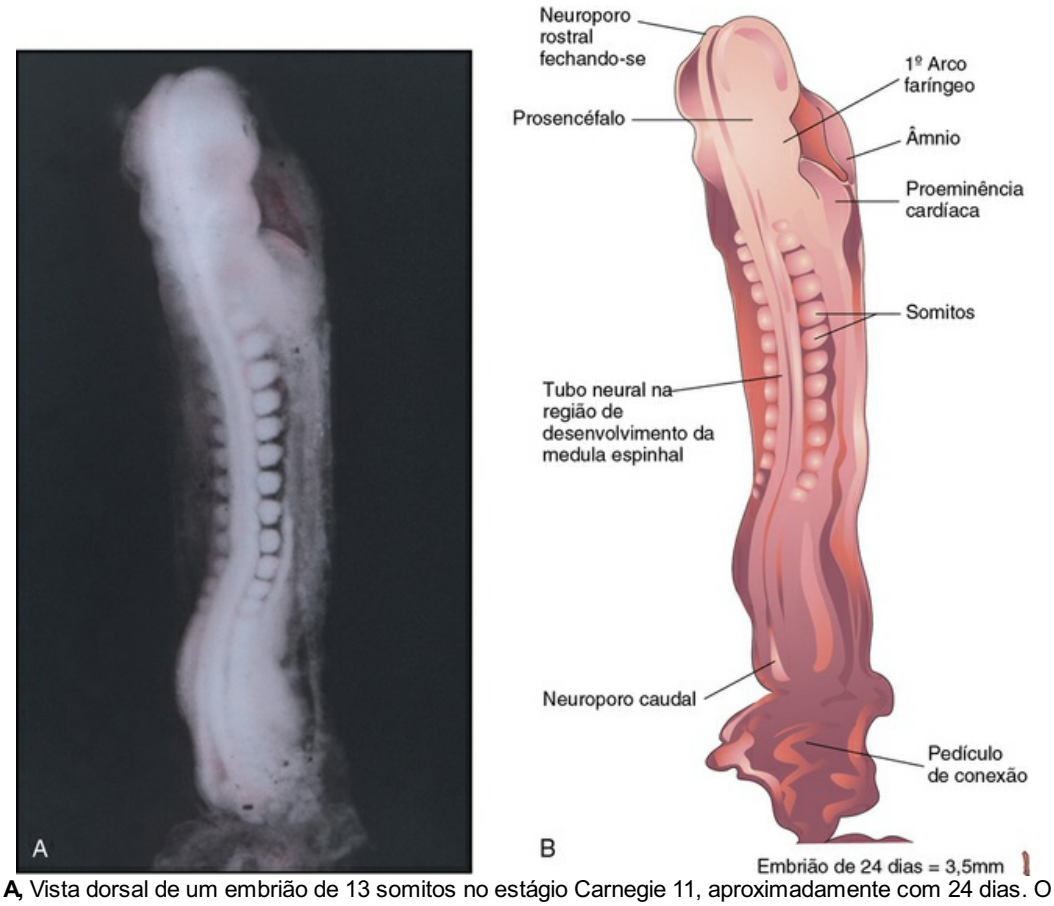


FIGURA 5-7 **A,** Vista dorsal de um embrião de 13 somitos no estágio Carnegie 11, aproximadamente com 24 dias. O neuroporo rostral está fechando, mas o neuroporo caudal está amplamente aberto. **B,** Ilustração das estruturas mostradas em **A**. O embrião está ligeiramente curvado por causa do dobramento das extremidades cranial e caudal. (***A***, De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color atlas of clinical embryology*, ed 2, Philadelphia, 2000, Saunders.)

Três pares de **arcos faríngeos** são visíveis com 26 dias (Fig. 5-8) e o neuroporo rostral está fechado. O **prosencéfalo** produz uma elevação proeminente na cabeça e o dobramento do embrião lhe causa uma curvatura em forma de C. Os **brotos dos membros superiores** são reconhecíveis no dia 26 ou 27 como uma pequena dilatação na parede ventrolateral do corpo (Fig. 5-9). As **fossetas óticas** (primórdio das orelhas internas) também estão visíveis. Espessamentos ectodérmicos (placoides do cristalino), que indicam o primórdio dos futuros cristalinos dos olhos estão visíveis nas laterais da cabeça (Fig. 5-9*B*). O quarto par de arcos faríngeos e os brotos dos membros inferiores estão visíveis ao final da quarta semana. Uma longa **eminência caudal**, como uma cauda, é também uma característica típica (Fig. 5-10, ver Figs. 5-8 e 5-9). Rudimentos de muitos sistemas de órgãos, especialmente o **sistema cardiovascular**, são estabelecidos Fig. 5-11. Ao final da quarta semana, o neuroporo caudal está normalmente fechado.

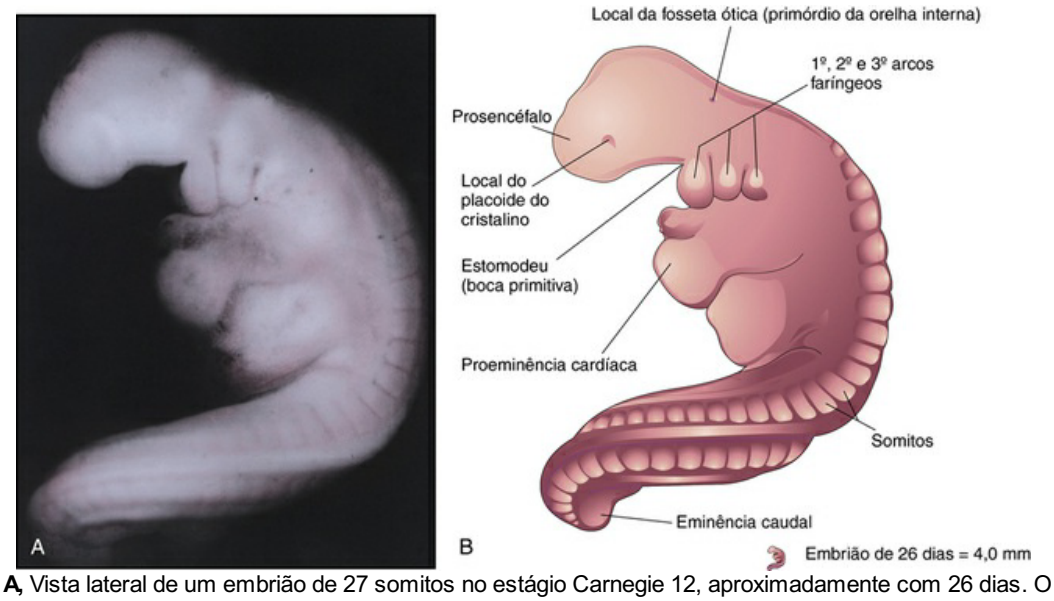


FIGURA 5-8 **A,** Vista lateral de um embrião de 27 somitos no estágio Carnegie 12, aproximadamente com 26 dias. O embrião está curvado, especialmente sua eminência caudal, semelhante a uma cauda. Observe o placoide do cristalino (primórdio do cristalino) e a fosseta ótica, indicando o desenvolvimento inicial da orelha interna. **B,** Ilustração das estruturas mostradas em **A**. O neuroporo rostral está fechado e três pares de arcos faríngeos estão presentes. (***A,*** De Nishimura H, Semba R, Tanimura T, Tanaka O: *Prenatal development of the human with special reference to craniofacial structures: an atlas*, Washington, DC, 1977, National Institutes of Health.)

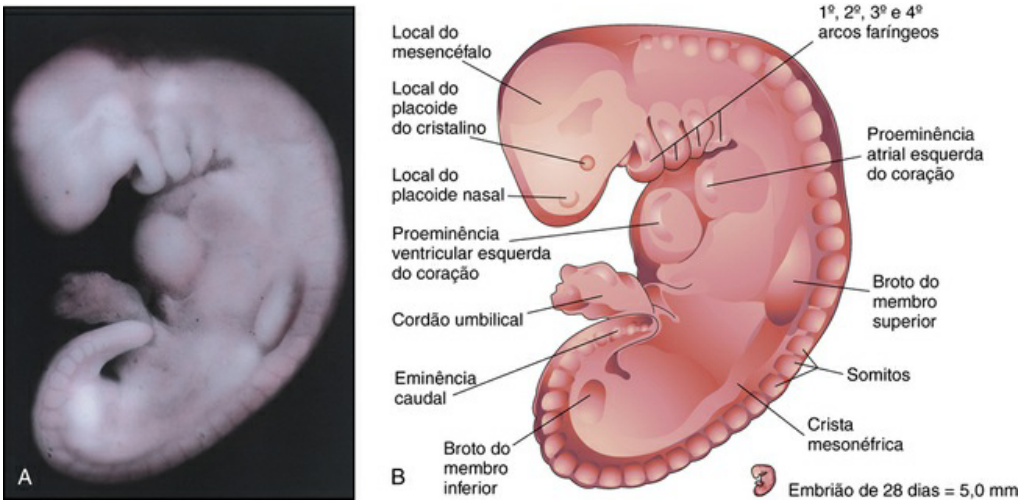


FIGURA 5-9 **A,** Vista lateral de um embrião no estágio Carnegie 13, aproximadamente com 28 dias. O coração primitivo é grande e dividido em átrio e ventrículo primitivo. Os neuroporos rostral e caudal estão fechados. **B**, Desenho indicando as estruturas mostradas em **A**. O embrião possui uma curvatura em C característica, quatro arcos faríngeos e brotos dos membros superiores e inferiores. (***A,*** De Nishimura H, Semba R, Tanimura T, Tanaka O: *Prenatal development of the human with special reference to craniofacial structures: an atlas,* Washington, DC, 1977, National Institutes of Health.)

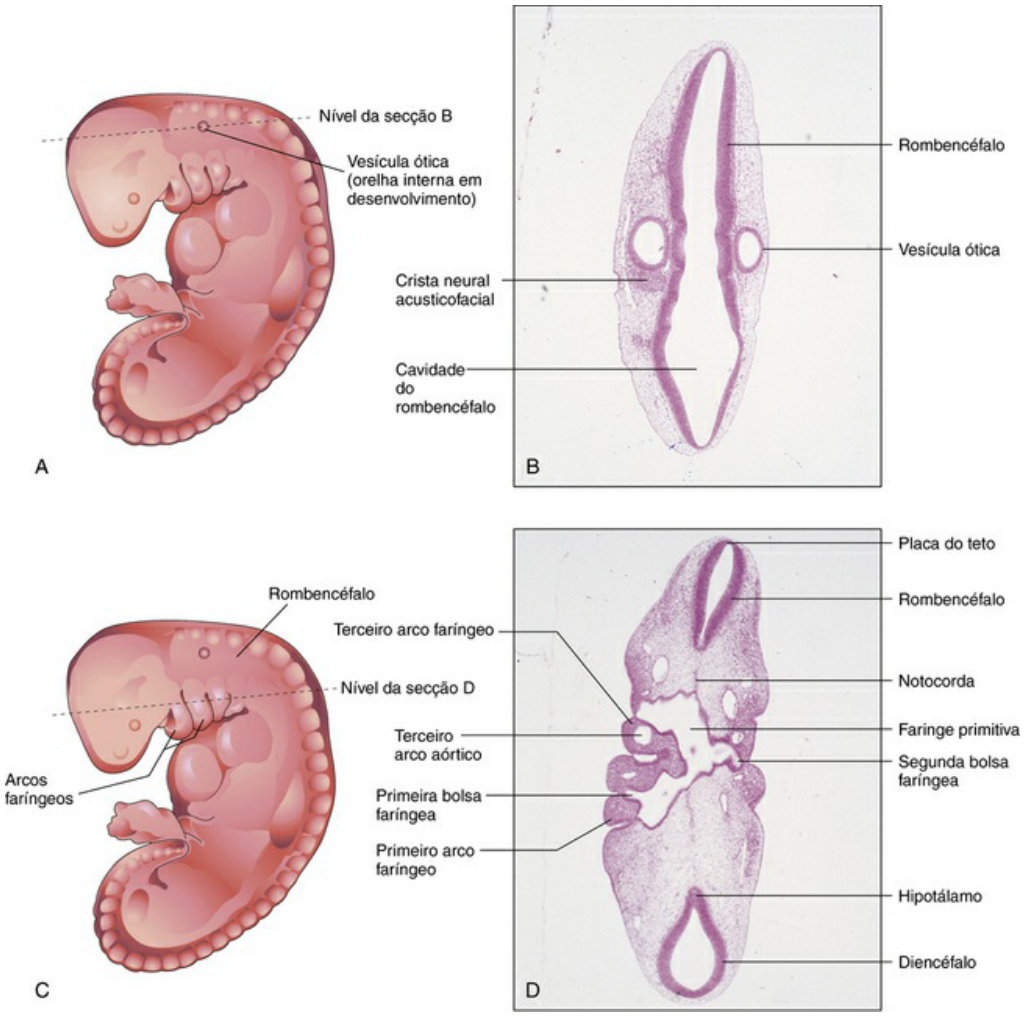


FIGURA 5-10 **A,** Desenho de um embrião no estágio Carnegie 13, aproximadamente com 28 dias. **B**, Fotomicrografia de uma secção do embrião no nível mostrado em **A**. Observe o rombencéfalo e a vesícula ótica (primórdio da orelha interna). **C,** Desenho do mesmo embrião mostrando o nível da secção em **D**. Observe o primórdio da faringe e dos arcos faríngeos. *(**B** e **D**,* De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color atlas of clinical embryology,* ed 2, Philadelphia, 2000, Saunders.)

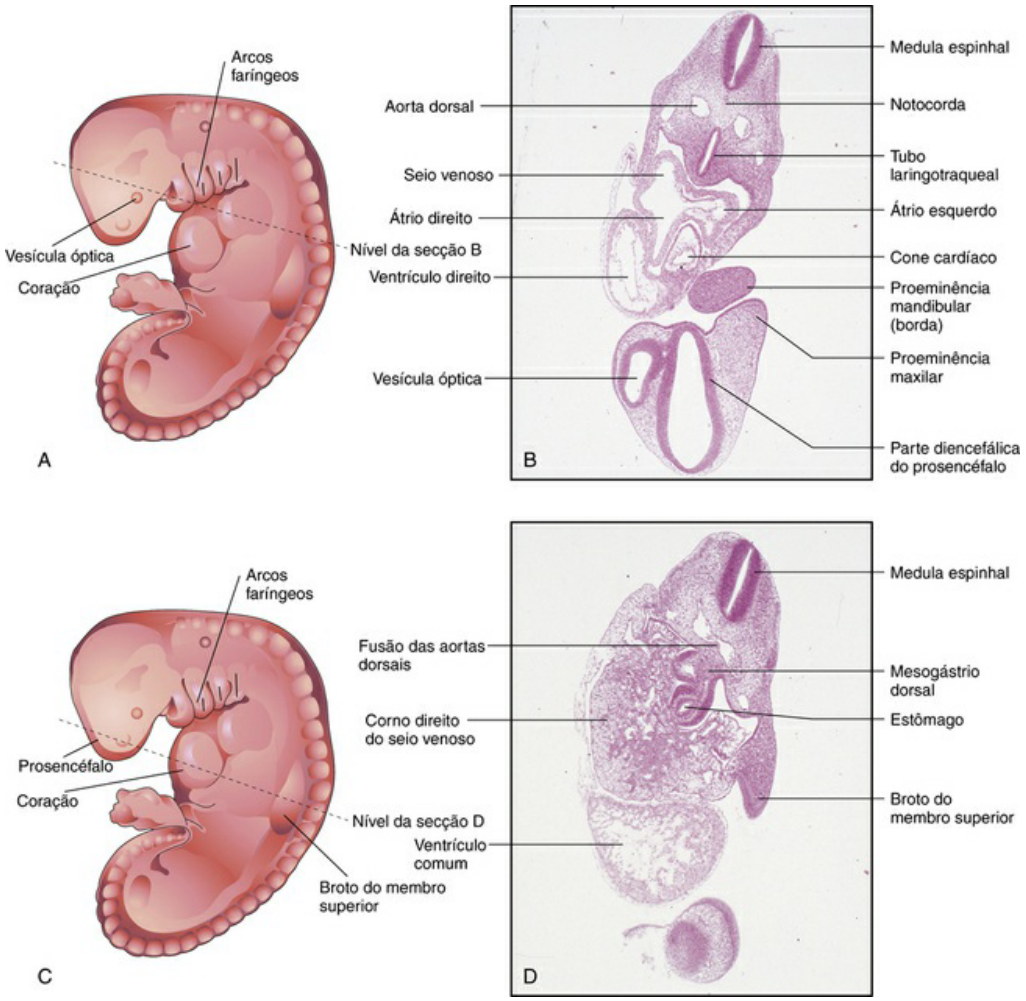


FIGURA 5-11 **A**, Desenho de um embrião no estágio Carnegie 13, aproximadamente com 28 dias. **B**, Fotomicrografia de uma secção do embrião no nível mostrado em **A**. Observe as partes do coração primitivo. **C**, Desenho do mesmo embrião mostrando o nível da secção em **D**. Observe o primórdio do coração e do estômago. (***B*** e ***D***, De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color atlas of clinical embryology*, ed 2, Philadelphia, 2000, Saunders.)

Quinta Semana

As mudanças na forma do corpo do embrião são pequenas na quinta semana quando comparadas àquelas ocorridas durante a quarta semana, mas o crescimento da cabeça excede o de outras regiões (Figs. 5-12 e 5-13). O alargamento da cabeça resulta principalmente do rápido desenvolvimento do encéfalo e das proeminências faciais. A face logo faz contato com a proeminência cardíaca. O rápido crescimento do segundo arco faríngeo se sobrepõe aos terceiro e quarto arcos, formando uma depressão lateral de cada lado, o **seio cervical**. As cristas mesonéfricas indicam o local do desenvolvimento dos rins mesonéfricos (Fig. 5-13*B*), que em humanos, são órgãos excretores provisórios.

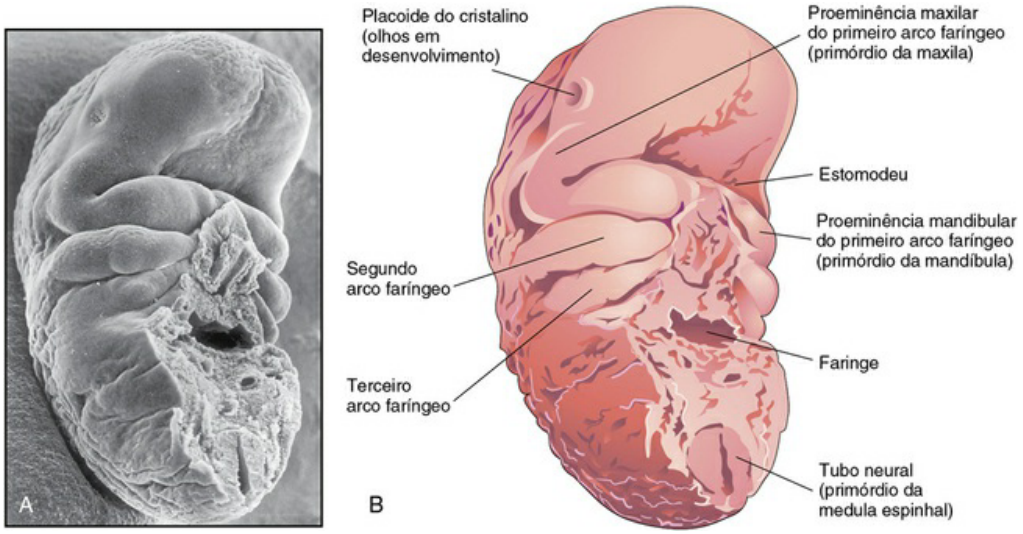


FIGURA 5-12 **A,** Micrografia eletrônica de varredura da região craniofacial de um embrião humano com aproximadamente 32 dias (estágio Carnegie 14, 6,8 mm). Três pares de arcos faríngeos estão presentes. As proeminências maxilares e mandibulares do primeiro arco estão visivelmente delimitadas. Observe um grande estomodeu (boca) localizado entre as proeminências maxilar e as proeminências mandibulares fusionadas. **B,** Desenho da micrografia eletrônica de varredura ilustrando as estruturas mostradas em **A**.

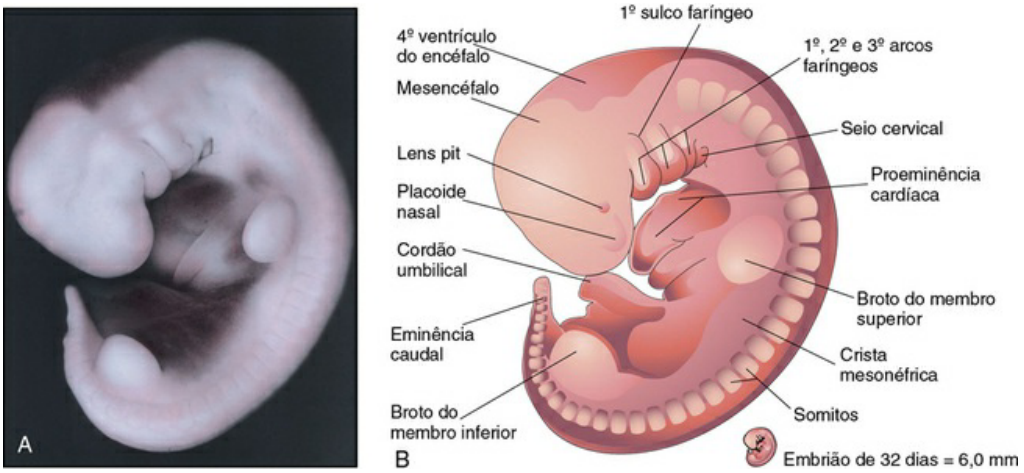


FIGURA 5-13 **A,** Vista lateral de um embrião no estágio Carnegie 14, aproximadamente com 32 dias. O segundo arco faríngeo cresceu sobre o terceiro arco, formando o **seio cervical**. As cristas mesonéfricas indicam o local do rim mesonéfrico, um rim transitório (Capítulo 12). **B,** Ilustração das estruturas mostradas em **A**. *(**A,** De Nishimura H, Semba R, Tanimura T, Tanaka O: Prenatal development of the human with special reference to craniofacial structures: an atlas*, Washington, DC, 1977, National Institutes of Health.)

Sexta Semana

Embriões na sexta semana mostram **movimentos espontâneos**, tais como, contrações no tronco e nos membros em desenvolvimento. Tem sido relatado que embriões nesse estágio apresentam respostas reflexas ao toque. Os membros superiores começam a mostrar uma diferenciação regional, tais como o desenvolvimento do cotovelo e das grandes placas nas mãos (Fig. 5-14). Os primórdios dos dígitos (dedos), ou **raios digitais,** iniciam seu desenvolvimento nas placas das mãos.

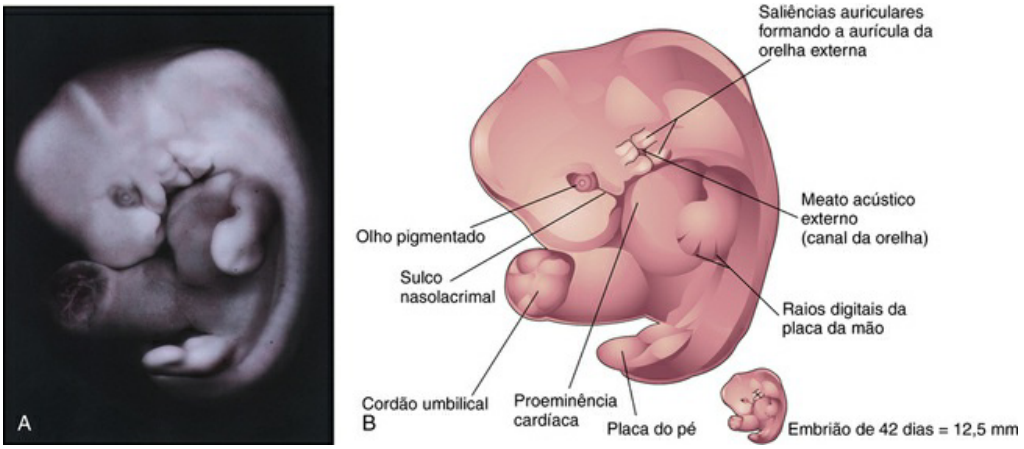


FIGURA 5-14 **A,** Vista lateral de um embrião no estágio Carnegie 17, aproximadamente com 42 dias. Os raios digitais estão visíveis na placa na mão, indicando o futuro local dos dedos. **B,** Desenho ilustrando as estruturas mostradas em **A.** Os olhos, as saliências auriculares e o meato acústico externo estão agora evidentes. *(**A**, De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: Color atlas of clinical embryology*, ed 2, Philadelphia, 2000, Saunders.)

O desenvolvimento dos membros inferiores ocorre durante a sexta semana, 4 a 5 dias após o desenvolvimento dos membros superiores. Várias pequenas intumescências, as **saliências auriculares**, se desenvolvem ao redor do *sulco ou fenda faríngea* entre os primeiros dois arcos faríngeos (Figs. 5-13 e 5-14*B*). Esse sulco torna-se o **meato acústico externo** (canal da orelha externa). As saliências auriculares contribuem para a formação da aurícula (pavilhão), a parte em forma de concha da orelha externa. Os olhos são agora notáveis, em grande parte pela formação do pigmento da retina (Fig. 5-14). A cabeça é agora relativamente muito maior do que o tronco e está dobrada sobre a **proeminência cardíaca**. A posição da cabeça resulta da flexão da região cervical (pescoço). O tronco e o pescoço começam a endireitar-se e o intestino penetra no celoma extraembrionário na parte proximal do cordão umbilical (Fig. 5-18). Essa herniação umbilical é um evento normal. Ocorre porque a cavidade abdominal é muito pequena nesta idade para acomodar o rápido crescimento do intestino.

Sétima Semana

Os membros sofrem uma mudança considerável durante a sétima semana. Chanfraduras aparecem entre os **raios digitais** (sulcos e chanfraduras que separam as áreas das placas das mãos e dos pés), que indicam claramente os **dedos** (Fig. 5-15). A comunicação entre o intestino primitivo e a vesícula umbilical está agora reduzida. Nesse momento, pedículo vitelino torna-se o **ducto onfaloentérico** (Fig. 5-1*C2*). Ao final da sétima semana, a ossificação dos ossos dos membros superiores já iniciou.

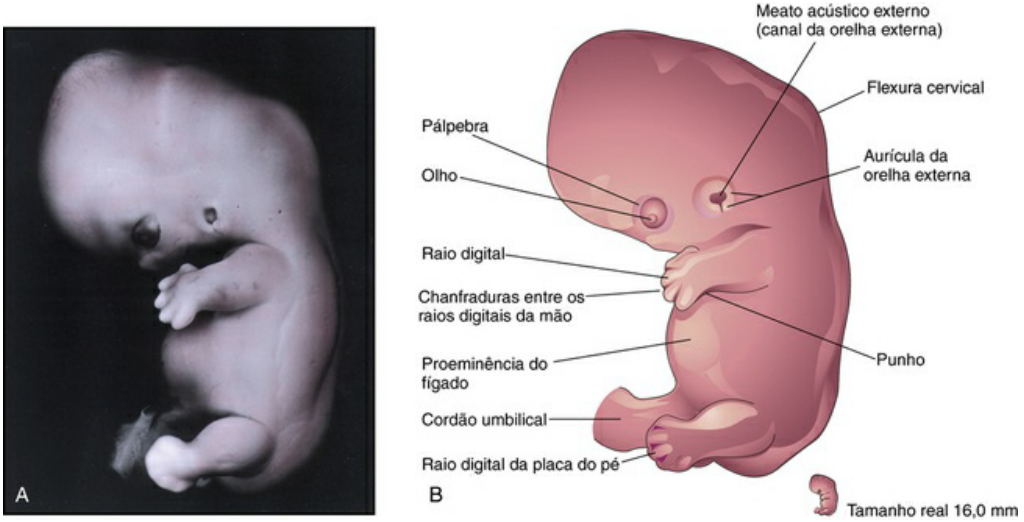


FIGURA 5-15 **A,** Vista lateral de um embrião no estágio Carnegie 19, aproximadamente com 48 dias. As aurículas e o meato acústico externo estão agora claramente visíveis. Note a posição relativamente baixa da orelha em desenvolvimento nesse estágio. Os raios digitais estão agora visíveis na placa do pé. A proeminência no abdome é causada principalmente pelo grande tamanho do fígado. **B,** Desenho indicando as estruturas mostradas em **A**. Observe uma grande mão e as chanfraduras entre os raios digitais, que claramente indicam o desenvolvimento dos dedos das mãos. (***A,*** De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color atlas of clinical embryology*, ed 2, Philadelphia, 2000, Saunders.)

Oitava Semana

No início da última semana do período embrionário, os dedos das mãos estão separados porém unidos por uma membrana visível (Fig. 5-16*A* e *B*). As chanfraduras estão também nitidamente visíveis entre os raios digitais dos pés. A **eminência caudal** ainda está presente mas é curta. O **plexo vascular do couro cabeludo** aparece e forma uma faixa característica ao redor da cabeça. Ao final da oitava semana, todas as regiões dos membros estão aparentes e os dedos são compridos e completamente separados (Fig. 5-17).

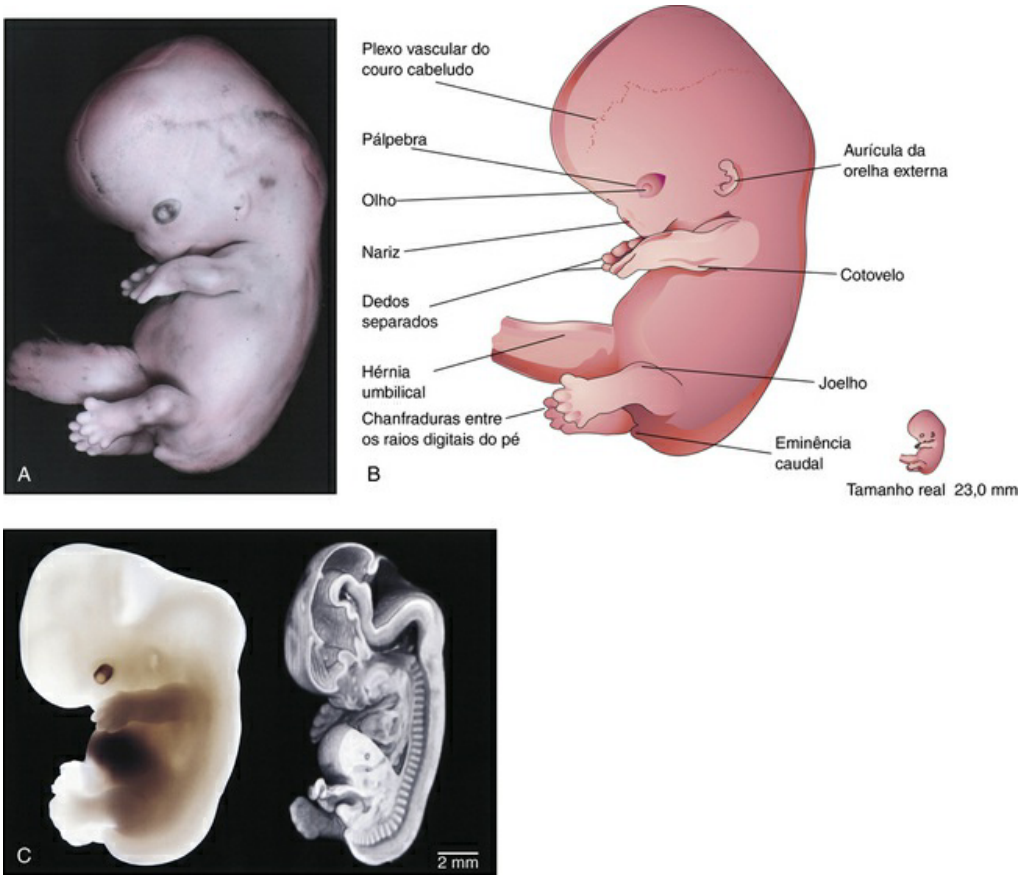


FIGURA 5-16 **A,** Vista lateral de um embrião no estágio Carnegie 21, aproximadamente com 52 dias. Note que o plexo vascular do couro cabeludo agora forma uma faixa característica em torno da cabeça. O nariz é curto e o olho é fortemente pigmentado. **B,** Ilustração das estruturas mostradas em **A**. Os dedos das mãos estão separados e os dos pés estão começando a se separar. **C,** Embrião humano no estágio de Carnegie 20, com aproximadamente 50 dias após a ovulação, imagem por microscopia óptica (*esquerda*) e microscopia por ressonância magnética (*direita*). Os dados tridimensionais da microscopia por ressonância magnética foram editados para revelar detalhes anatômicos de um plano sagital mediano. (***A,*** De Nishimura H, Semba R, Tanimura T, Tanaka O: *Prenatal development of the human with special reference to craniofacial structures: an atlas*, Washington, DC, 1977, National Institutes of Health; ***B,*** De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color atlas of clinical embryology*, ed 2, Philadelphia, 2000, Saunders.)

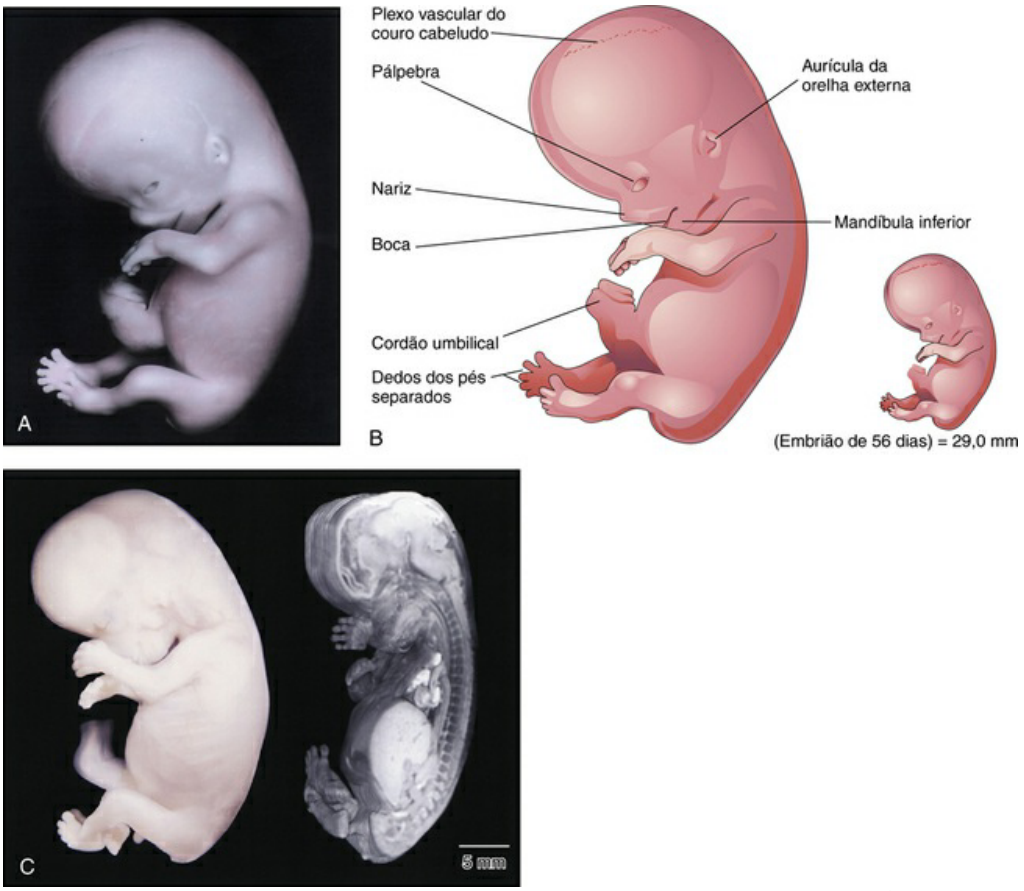


FIGURA 5-17 **A,** Vista lateral de um embrião no estágio Carnegie 23, aproximadamente, com 56 dias (final do período embrionário). O embrião possui uma aparência humana típica. **B,** Ilustração das estruturas mostradas em **A**. **C,** Embrião em estágio Carnegie 23, aproximadamente 56 dias após a ovulação, imagem com microscópio óptico (esquerda) e microscopia por ressonância magnética (direita). (***A,*** De Nishimura H, Semba R, Tanimura T, Tanaka O: *Prenatal development of the human with special reference to craniofacial structures: an atlas*, Washington, DC, 1977, National Institutes of Health; ***B,*** De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color atlas of clinical embryology*, ed 2, Philadelphia, 2000, Saunders.)

Os primeiros movimentos voluntários dos membros ocorrem durante a oitava semana. A ossificação primária inicia-se no **fêmur** (osso longo da coxa). A eminência caudal desapareceu e tanto as mãos como os pés se aproximam uns dos outros ventralmente. Ao final da oitava semana, o embrião possui **características humanas** distintas (Fig. 5-18); entretanto, a cabeça é ainda desproporcionalmente grande, constituindo quase a metade do embrião. O pescoço está definido e as pálpebras estão mais evidentes. As pálpebras estão se fechando e ao final da oitava semana, elas começam a se unir por fusão epitelial. Os intestinos ainda estão na porção proximal do cordão umbilical (Fig. 5-18). Apesar de existirem diferenças sutis entre os sexos na aparência da genitália externa, elas não são distintas o suficiente para permitir uma identificação sexual precisa.

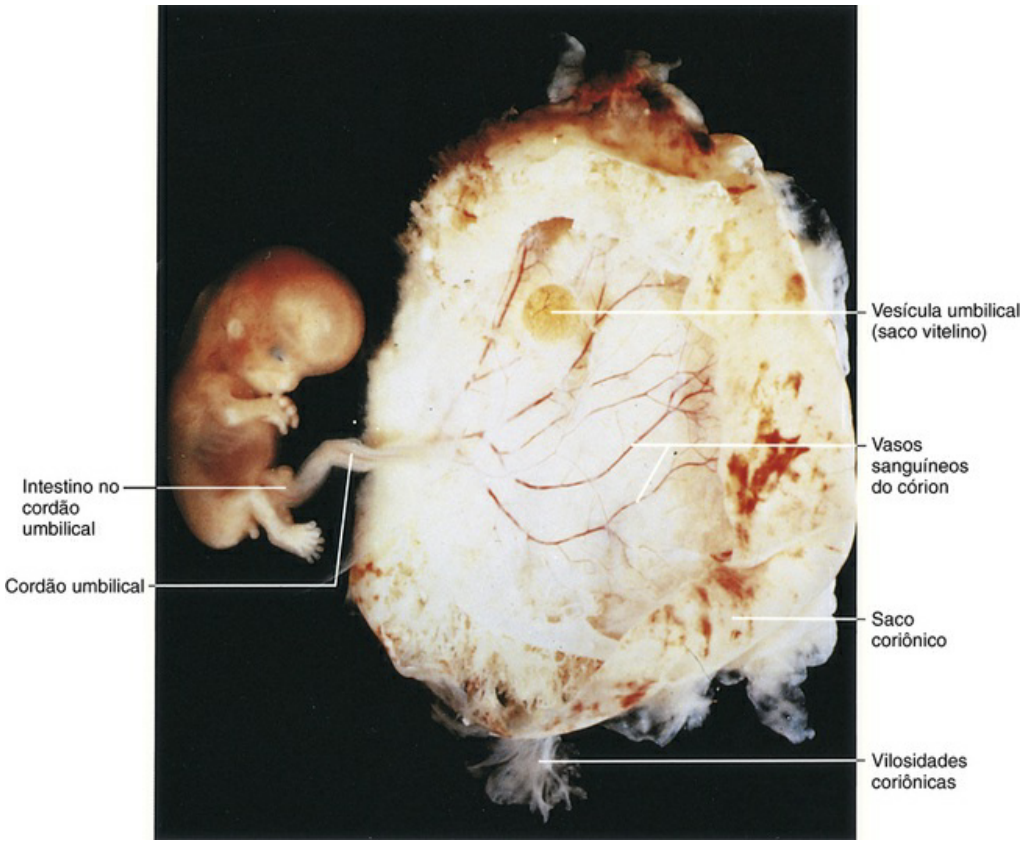


FIGURA 5-18 Vista lateral de um embrião e do saco coriônico no estágio Carnegie 23, aproximadamente com 56 dias. Observe a aparência humana do embrião. Apesar de aparentar ser do sexo masculino, a estimativa do sexo não é possível, pois a genitália externa no sexo masculino e feminino são similares nesse estágio do período embrionário (Capítulo 1, Fig. 1-1). (De Nishimura H, Semba R, Tanimura T, Tanaka O: *Prenatal development of the human with special reference to craniofacial structures: an atlas*, Washington, DC, 1977, National Institutes of Health.)

Estimativa da idade do embrião

A estimativa da idade de embriões *recuparados após aborto espontâneo*, por exemplo, são determinadas a partir de suas características externas e pela medida de seu comprimento (Figs. 5-19 e 5-20; Tabela 5-1). *Entretanto, o tamanho, isoladamente, pode ser um critério incerto,* pois em alguns embriões a taxa de crescimento diminuiu progressivamente antes da morte. Os embriões de terceira semana e início de quarta semana são retilíneos (Fig. 5-20*A*), portanto, sua medida indica o maior comprimento. O **comprimento cabeça-nádegas** (CCN) é mais frequentemente usado em embriões mais velhos (14 a 18 semanas) (Fig. 5-20*B*). Como não há um marcador anatômico que claramente indique o CCN, é considerado que o maior CCN é o mais preciso. A altura em pé ou comprimento **cabeça-calcanhar**, é algumas vezes medida. *O comprimento do embrião é apenas um dos critérios para o estabelecimento da idade*. O **Sistema Carnegie de Estagiamento do Embrião** é utilizado internacionalmente; seu uso permite que comparações possam ser feitas entre os achados de vários profissionais (Tabela 5-1).

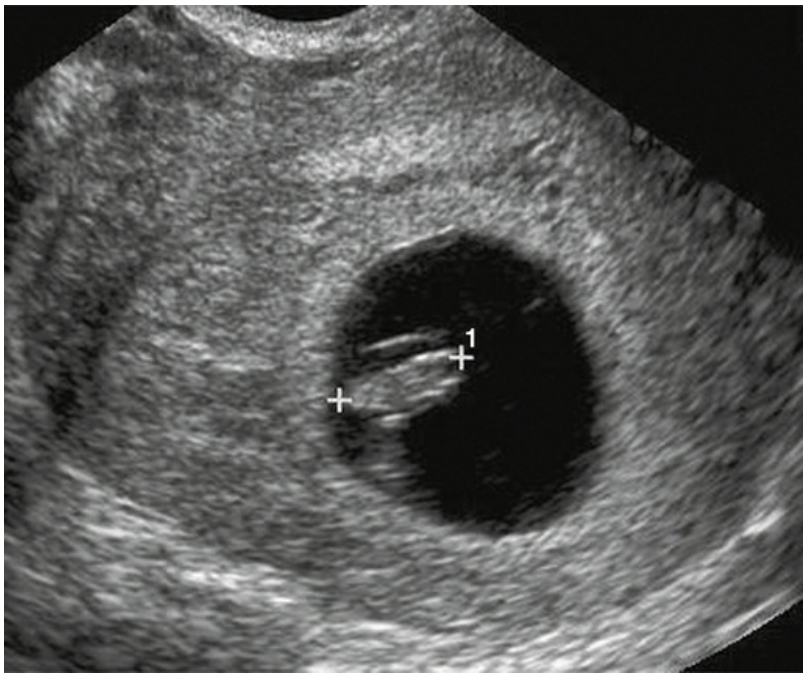


FIGURA 5-19 Ultrassonografia transvaginal em um embrião com 7 semanas (Calibradores, comprimento cabeça-nádegas de 10 mm) envolto pela membrana amniótica dentro da cavidade coriônica (*região escura*).

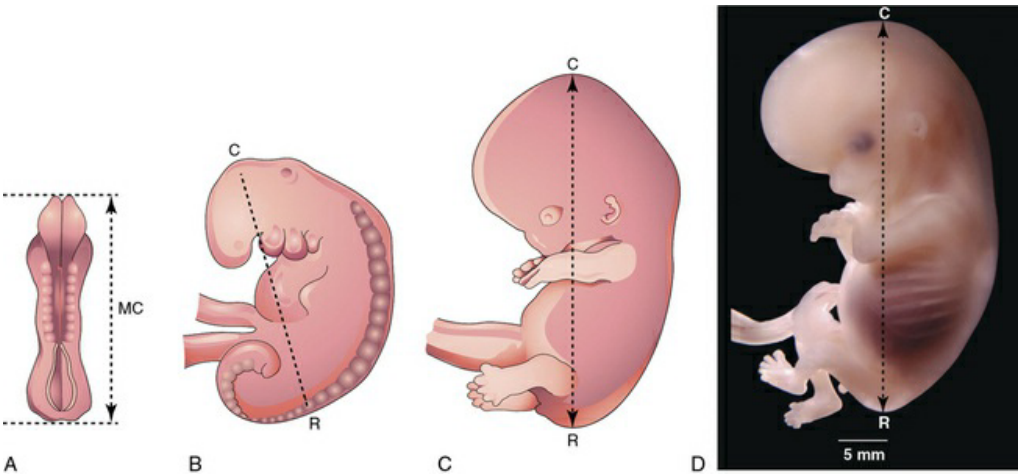


FIGURA 5-20 Ilustração dos métodos utilizados para mensurar o comprimento do embrião. A, Maior comprimento (MC). **B, C** e **D,** Comprimento cabeça-nádegas (CCN). **D,** Fotografia de um embrião com 8 semanas no estágio Carnegie 23.

Estimativa da idade gestacional e do embrião

Por convenção, os obstetras datam a gestação presumidamente a partir do primeiro dia do **último período menstrual normal (UPMN)**. Essa idade gestacional na embriologia é superficial, pois a gestação não se inicia até que ocorra a fecundação de um oócito. A **idade do embrião** *se inicia na fecundação, aproximadamente 2 semanas após o* **UPMN** (Capítulo 1, Fig. 1-1). A idade da fecundaçãoé usada em pacientes que passaram por uma fertilização *in vitro* ou inseminação artificial (Capítulo 2, Fig. 2-15).

O conhecimento da idade do embrião é importante, pois afeta os cuidados clínicos, especialmente quando são necessários procedimentos invasivos, tais como na coleta das vilosidades coriônicas e na amniocentese (Capítulo 6). Em algumas mulheres, a estimativa da idade gestacional a partir apenas do seu histórico menstrual pode não ser confiável. A probabilidade de erro no estabelecimento do UPMN é maior em mulheres que engravidam após cessarem o uso de contraceptivos orais, pois o intervalo entre a interrupção dos hormônios e o início da ovulação é altamente variável. Em outras mulheres, um ligeiro sangramento uterino (escape), que algumas vezes ocorre durante a implantação do blastocisto, pode ser erroneamente interpretado pela mulher como uma pequena menstruação.

Outros fatores que contribuem para uma estimativa errônea da UPMN inclui a **oligomenorreia**

(menstruação escassa), gestação no período pós-parto (isto é, algumas semanas após o nascimento do bebê) e o uso de dispositivos intrauterinos. A despeito de possíves fontes de erro, o UPMN é um critério confiável na maioria dos casos. A **avaliação ultrassonográfica** do tamanho do embrião e da cavidade coriônica possibilita aos clínicos obterem uma estimativa precisa da data da concepção (Fig. 5-19).

O dia em que a fecundação ocorre é o ponto de referência mais preciso para a estimativa da idade; é comumente calculado a partir do momento estimado da ovulação, pois o oócito é normalmente fecundado em 12 horas após a ovulação. As informações sobre a idade do embrião devem indicar o ponto de referência usado, isto é, dias após o UPMN ou após o tempo estimado da fecundação.

Resumo da quarta à oitava semana

- No início da quarta semana, os *dobramentos nos planos mediano e horizontal* convertem o disco embrionário trilaminar achatado em um embrião cilíndrico, em forma da C. A formação da cabeça, da eminência caudal e das pregas laterais é uma sequência contínua de eventos que resultam na constrição entre o embrião e a vesícula umbilical.
- Com a *cabeça dobrando-se ventralmente*, parte da camada endodérmica éincorporada na região da cabeça do embrião em desenvolvimento, como o **intestino anterior**. O dobramento da região da cabeça também resulta no deslocamento da membrana bucofaríngea e do coração ventralmente, tornando o encéfalo em desenvolvimento a parte mais cranial do embrião.
- Com a *eminência caudal dobrando-se ventralmente*, parte da camada germinativa endodérmica é incoporada à extremidade caudal do embrião formando o **intestino posterior**. A parte terminal do intestino posterior se expande para formar a **cloaca**. O dobramento da região caudal também resulta no deslocamento da membrana cloacal, do alantoide e do pedículo de conexão para a superfície ventral do embrião.
- O *dobramento do embrião no plano horizontal* incorpora parte do endoderma ao embrião formando o **intestino médio**.
- A **vesícula umbilical** permanece unida ao intestino médio pelo estreito **ducto onfaloentérico** (pedículo vitelínico). Durante o dobramento do embrião no plano horizontal, o *primórdio das paredes lateral e ventral do corpo são formadas*. Como o **âmnio** se expande, envolve o pedículo de conexão, o ducto onfaloentérico e o alantoide, formando, assim, o epitélio de revestimento do cordão umbilical.
- *As três camadas germinativas se diferenciam em vários tecidos e órgãos*, de modo que, ao final do período embrionário, já estão estabelecidos os primórdios dos *principais sistemas de órgãos*.
- A aparência externa do embrião é grandemente afetada pela formação do encéfalo, do coração, do fígado, dos somitos, dos membros, das orelhas, do nariz e dos olhos.
- Em função do início da formação das estruturas internas e externas mais essenciais ocorrerem durante a quarta semana, *esse é o período mais crítico do desenvolvimento*. O desenvolvimento de distúrbios durante esse período pode levar a grandes anomalias congênitas.
- Estimativas razoáveis da idade dos embriões podem ser determinadas a partir da data do início do UPMN, do momento estimado da fecundação, das medidas ultrassonográficas do saco coriônico e do embrião e pelo exame das características externas do embrião.

Exame ultrassonográfico de embriões

A maioria das mulheres que buscam cuidados obstétricos faz ao menos uma vez o exame ultrassonográfico durante a sua gestação, por uma ou mais razões a seguir:

- Estimativa da idade gestacional para confirmação da estimativa clínica.
- Avaliação do crescimento embrionário quando há suspeita de restrição do crescimento intrauterino.
- Como guia durante a coleta das vilosidades coriônicas e do fluido amniótico (Capítulo 6).
- Exame de massa pélvica detectada clinicamente.
- Suspeita de gravidez ectópica (Capítulo 3, Fig. 3-9).
- Possíveis anomalias uterinas (Capítulo 12, Fig. 12-44).
- Detecção de anomalias congênitas.

A literatura atual indica que não há efeitos biológicos confirmados pela avaliação diagnóstica da ultrassonografia ou da imagem por ressonância magnética (IRM) em embriões ou fetos (Figs. 5-16*C*, 5-17*C* e

5-19).

O tamanho de um embrião no útero pode ser estimado usando medidas ultrassonográficas. A **ultrassonografia transvaginal** permite obter medidas mais precoces e precisas do CCN na gestação inicial (Fig. 5-19). No início da quinta semana, o embrião mede de 4 a 7 mm de comprimento (Fig. 5-13). Durante a sexta e a sétima semanas, discretas estruturas embrionárias podem ser observadas (p. ex., partes dos membros) e as medidas de CCN são preditivasda idade do embrião com uma precisão de 1 a 4 dias. Além disso, após a sexta semana, as dimensões da cabeça e do tronco podem ser obtidas e usadas para determinar a idade do embrião. Existem, entretanto, consideráveis variações no crescimento e no desenvolvimento embrionário precoce. As diferenças são maiores antes do final das primeiras 4 semanas do desenvolvimento, mas diminuem ao final do período embrionário.

Problemas de orientação clínica

Caso 5–1

Uma mulher de 28 anos de idade, que fuma muito desde a sua adolescência, foi informada que está no segundo mês de gestação.

✹ O que o médico provavelmente dirá a essa paciente sobre seu hábito de fumar e dos possíveis impactos na saúde do embrião e do feto?

Caso 5–2

Uma paciente grávida estava preocupada com o que lera no jornal sobre os efeitos teratogênicos de drogas em animais de laboratório.

✹ Podem-se predizer os possíveis efeitos lesivos das drogas em embriões humanos baseados em estudos realizados em animais de laboratórios? Explique.

Caso 5–3

Uma mulher de 30 anos de idade não sabe precisar quando ocorreu o seu UPMN. Ela informou que seus períodos menstruais são irregulares.

✹ Quais técnicas clínicas podem ser utilizadas para a avaliação da idade embrionária dessa gestação?

Caso 5–4

Uma mulher que acabara de engravidar contou ao seu médico que havia tomado uma pílula para dormir dada a ela por um amigo. Ela gostaria de saber se isso pode prejudicar o desenvolvimento dos membros de seu bebê.

✹ Poderia uma droga conhecida por causar graves defeitos nos membros, provocar esta anomalia congênita caso seja administrada durante a segunda semana de gestação? E na sexta semana? E na oitava semana?

A discussão desses problemas é apresentada no Apêndice, na parte final deste livro.

Bibliografia e leituras sugeridas

Ashe, H. L., Briscoe, J. The interpretation of morphogen gradients. *Development*. 2006; 133:385.

Barnea E.R., Hustin J., Jauniaux E., eds. The first twelve weeks of gestation. Berlin: Springer-Verlag, 1992.

Blechschmidt, E., Gasser, R. F. *Biokinetics and biodynamics of human differentiation: principles and applications*, reprint edition. Berkeley, Calif: North Atlantic Books; 2012.

Callen, P. W. Obstetric ultrasound examination. In Callen P.W., ed.: *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*, ed 5, Philadelphia: Saunders, 2008.

Dickey, R. P., Gasser, R. F. Computer analysis of the human embryo growth curve: differences between published ultrasound findings on living embryos in utero and data on fixed specimens. *Anat Rec*. 1993; 237:400.

Dickey, R. P., Gasser, R. F. Ultrasound evidence for variability in the size and development of normal human embryos before the tenth post-insemination week after assisted reproductive technologies. *Hum Reprod*. 1993; 8:331.

Gasser, R. F. *Atlas of human embryos*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1975.

Gasser, R. F., Cork, R. J., Stillwell, B. J., et al. Rebirth of human embryology. *Dev Dyn*. 2014; 243:621.

Gilbert, S. F. *Developmental biology*, ed 9. Sunderland, Mass: Sinauer; 2010.

Hardin, J., Walston, T. Models of morphogenesis: the mechanisms and mechanics of cell rearrangement. *Curr Opin Genet Dev*. 2004; 14:399.

Iffy, L., Shepard, T. H., Jakobovits, A., et al. The rate of growth in young human embryos of Streeter's horizons XIII and XXIII. *Acta Anat*. 1967; 66:178.

Iwarsson, E., Malmgren, H., Blennow, E. Preimplantation genetic diagnosis: twenty years of practice. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011; 16:74.

Jirásek, J. E. *An atlas of human prenatal developmental mechanics: anatomy and staging*. London and New York: Taylor and Francis; 2004.

Kliegman, R. M. Intrauterine growth restriction. In Martin R.J., Fanaroff A.A., Walsh M.C., eds.: *Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant*, ed 8, Philadelphia: Mosby, 2006.

Laing, F. C., Frates, M. C., Benson, C. B. Ultrasound evaluation during the first trimester. In Callen P.W., ed.: *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*, ed 5, Philadelphia: Saunders, 2008.

Moore, K. L., Persaud, T. V.N., Shiota, K. *Color atlas of clinical embryology*, ed 2. Philadelphia: Saunders; 2000.

Nishimura, H., Tanimura, T., Semba, R., et al. Normal development of early human embryos: observation of 90 specimens at Carnegie stages 7 to 13. *Teratology*. 1974; 10:1.

O'Rahilly, R., Müller, F. *Developmental stages in human embryos*. Washington, DC: Carnegie Institute of Washington; 1987.

Persaud, T. V.N., Hay, J. C. Normal embryonic and fetal development. In Reece E.A., Hobbins J.C., eds.: *Clinical obstetrics: the fetus and mother*, ed 3, Oxford: Blackwell, 2006.

Plaisier, M. Decidualization and angiogenesis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011; 25:259.

Pooh, R. K., Shiota, K., Kurjak, A. Imaging of the human embryo with magnetic resonance imaging microscopy and high-resolution transvaginal 3-dimensional sonography: human embryology in the 21st century. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 204(e1):77.

Shiota, K. Development and intrauterine fate of normal and abnormal human conceptuses. *Congen Anom*. 1991; 31:67.

Steding, G. *The anatomy of the human embryo: a scanning electron-microscopic atlas*. Basel: Karger; 2009.

Streeter, G. L. Developmental horizons in human embryos: description of age group XI, 13 to 20 somites, and age group XII, 21 to 29 somites. *Contrib Embryol Carnegie Inst*. 1942; 30:211.

Streeter, G. L. Developmental horizons in human embryos: description of age group XIII, embryos of 4 or 5 millimeters long, and age group XIV, period of identification of the lens vesicle. *Contrib Embryol Carnegie Inst*. 1945; 31:27.

Streeter, G. L. Developmental horizons in human embryos: description of age groups XV, XVI, XVII, and XVIII. *Contrib Embryol Carnegie Inst*. 1948; 32:133.

Streeter, G. L., Heuser, C. H., Corner, G. W. Developmental horizons in human embryos: description of age groups XIX, XX, XXI, XXII, and XXIII. *Contrib Embryol Carnegie Inst*. 1951; 34:165.

Whitworth, M., Bricker, L., Neilson, J. P., et al. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. (4):2010. [CD007058].

Yamada, S., Samtani, R. R., Lee, E. S., et al. Developmental atlas of the early first trimester human embryo. *Dev Dyn*. 1585; 239:2010.

Zhang, J., Merialdi, M., Platt, L. D., et al. Defining normal and abnormal fetal growth: promises and challenges. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 202:522.

CAPÍTULO 6

Período Fetal: Nona Semana ao Parto

Estimativa da Idade Fetal
- Trimestres da Gestação
- Medidas e Características dos Fetos

Principais Eventos do Período Fetal
- 9ª à 12ª Semana
- 13ª à 16ª Semana
- 17ª à 20ª Semana
- 21ª à 25ª Semana
- 26ª à 29ª Semana
- 30ª à 34ª Semana
- 35ª à 38ª Semana

Data Provável do Parto

Fatores que Influenciam o Crescimento Fetal
- Tabagismo
- Gestação Múltipla
- Álcool e Drogas Ilícitas
- Fluxo Sanguíneo Uteroplacentário e Fetoplacentário Deficiente
- Fatores Genéticos e Retardo do Crescimento

Procedimentos para Avaliação do Estado Fetal
- Ultrassonografia
- Amniocentese Diagnóstica
- Ensaio para Alfafetoproteína
- Estudos Espectrofotométricos
- Amostra de Vilosidade Coriônica
- Culturas Celulares e Análise Cromossômica
- Diagnóstico Pré-natal não Invasivo
- Transfusão Fetal
- Fetoscopia
- Coleta Percutânea de Amostras do Sangue do Cordão Umbilical
- Imagens de Ressonância Magnética
- Monitoramento Fetal

Resumo do Período Fetal

Problemas de Orientação Clínica

A transformação de um embrião em um feto é gradual, mas a mudança do nome é significativa, pois indica que o embrião se desenvolveu em um ser humano reconhecível e que os primórdios de todos os principais sistemas se formaram. O desenvolvimento durante o período fetal é primariamente voltado para o crescimento corporal rápido e para a diferenciação dos tecidos, órgãos e sistemas. Uma notável mudança que ocorre durante o período fetal é a relativa redução da velocidade do crescimento da cabeça em comparação com o restante do corpo. A taxa de crescimento corporal durante o período fetal é muito grande (Tabela 6-1) e o ganho de peso fetal é fenomenal durante as últimas semanas. Os períodos de crescimento contínuo normal se alternam com intervalos prolongados de ausência de crescimento.

Tabela 6-1

Critérios para a Estimativa da Época da Fecundação durante o Período Fetal

IDADE (SEMANAS)	COMPRIMENTO CABEÇA-NÁDEGAS (mm)*	COMPRIMENTO DO PÉ (mm)*	PESO FETAL (g)†	PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS EXTERNAS
Fetos Pré-viáveis				
9	50	7	8	*Pálpebras fechando-se ou fechadas.* A cabeça é grande e mais arredondada. A genitália externa não é distinguível como masculina ou feminina. Uma pequena parte do intestino delgado está na porção proximal do cordão umbilical. As orelhas apresentam uma implantação baixa.
10	61	9	14	*Os intestinos estão no abdome.* Desenvolvimento inicial das unhas dos dedos das mãos.
12	87	14	45	*O sexo é distinguível externamente.* Pescoço bem definido.
14	120	20	110	*Cabeça ereta.* Olhos voltados para frente. As orelhas estão próximas à sua posição definitiva. Os membros inferiores estão bem desenvolvidos. Desenvolvimento inicial das unhas dos dedos dos pés.
16	140	27	200	*Orelhas externas destacam-se da cabeça*
18	160	33	320	Verniz caseoso cobrindo a pele. Os primeiros movimentos são sentidos pela mãe.
20	190	39	460	*Cabelos e pelos (lanugo) são visíveis.*
Fetos viáveis‡				
22	210	45	630	*Pele enrugada, translúcida, rósea a avermelhada.*
24	230	50	820	*As unhas dos dedos das mãos estão presentes.* Corpo magro.
26	250	55	1.000	*Pálpebras parcialmente abertas.* Cílios presentes.
28	270	59	1.300	*Olhos abertos.* Uma quantidade considerável de cabelo no couro cabeludo algumas vezes está presente. A pele se encontra ligeiramente enrugada.
30	280	63	1.700	*As unhas dos dedos dos pés estão presentes. O* corpo ganha volume. Descida dos testículos.
32	300	68	2.100	*As unhas dos dedos das mãos atingem as pontas dos dedos.* Pele lisa.
36	340	79	2.900	*Corpo geralmente rechonchudo.* Lanugos (pelos) quase ausentes. As unhas dos dedos dos pés alcançam as pontas dos dedos. Membros flexionados; mãos firmemente fechadas.
38	360	83	3.400	*Tórax proeminente; as mamas se projetam.* Testículos na bolsa escrotal ou palpáveis no canal inguinal. As unhas dos dedos das mãos ultrapassam as pontas dos dedos.

*Essas medidas são médias, portanto podem não se aplicar a casos específicos; as variações das dimensões aumentam com a idade.

†Esses pesos se referem a fetos que foram fixados por, aproximadamente, duas semanas em formalina a 10%. Espécimes frescos geralmente pesam aproximadamente, 5% a menos.

‡Não existem limites rígidos relativos à idade ou ao peso no qual o feto automaticamente se torne viável ou além dos quais a sobrevivência esteja assegurada, mas a experiência mostrou que é raro que um bebê sobreviva com um peso inferior a 500 g ou cuja idade de fecundação esteja abaixo de 22 semanas. Mesmo os fetos nascidos entre 26 e 28 semanas têm dificuldade para sobreviver, principalmente porque o sistema respiratório e o sistema nervoso central não estão completamente diferenciados.

Viabilidade dos fetos

A *viabilidade* é definida como a capacidade de sobrevivência dos fetos no ambiente extrauterino. A maior parte dos fetos pesando menos de 500 g ao nascer geralmente não sobrevive. Muitos lactentes a termo, com baixo peso ao nascer, resultam de uma **restrição do crescimento intrauterino (RCIU).** Consequentemente, se oferecido um cuidado pós-natal especializado, alguns fetos pesando menos de 500 g podem sobreviver; eles são denominados recém-nascidos com peso extremamente baixo ao nascer ou **recém-nascido imaturo**.

A maior parte dos fetos pesando entre 750g e 1500 g geralmente sobrevive, mas complicações podem ocorrer; eles são denominados **recém-nascidos prematuros.** A cada ano, aproximadamente 500.000 bebês pré-termos nascem nos Estados Unidos. Muitos desses bebês sofrem de complicações graves médicas ou de **mortalidade** (óbito) precoce. O uso antenatal de esteroides e a administração pós-natal de surfactante endotraqueal reduziram grandemente as taxas de mortalidade aguda e de longo prazo. A *prematuridade é uma das causas mais comuns de óbito perinatal*.

Estimativa da Idade Fetal

As medidas ultrassonográficas do comprimento cabeça- nádegas (CCN) do feto podem ser usadas para determinar o seu tamanho e a idade provável e oferecer uma previsão da *data provável do parto.* As medidas da cabeça fetal e do comprimento do fêmur também são usadas para avaliar a idade. Na prática clínica, *a idade gestacional geralmente é cronometrada a partir do início do* ***último período menstrual normal (UPMN)***.

Em embriologia, a **idade gestacional** baseada no UPMN é supérflua porque a gestação (momento da fecundação) não se inicia até que o oócito seja fecundado, o que ocorre por volta da metade do ciclo menstrual. Essa diferença no emprego do termo *idade gestacional* pode provocar confusão; portanto, é importante que a pessoa que esteja solicitando o exame ultrassonográfico empregue a terminologia embriológica (Capítulo 1, Fig. 1-1 Fig. 1-1, primeira semana).

O **período intrauterino** pode ser dividido em dias, semanas ou meses (Tabela 6-2), mas a confusão surge quando não se afirma se a idade é calculada a partir do início do UPMN ou do dia estimado da fecundação do oócito. As dúvidas sobre a idade surgem quando meses são usados, particularmente quando não é estabelecido se o período indica meses do calendário (28 a 31 dias) ou meses lunares (28 dias). *A menos que seja afirmado de outro modo, a idade embriológica ou fetal neste livro é calculada a partir do momento estimado da fecundação.*

Tabela 6-2

Comparação entre as Unidades de Tempo Gestacional e a Data do Parto*

PONTO DE REFERÊNCIA	DIAS	SEMANAS	MESES DO CALENDÁRIO	MESES LUNARES
Fecundação	266	38	8,75	9,5
Último período menstrual normal	280	40	9,25	10

*A regra comum para estimar a data provável do parto (regra de Nägele) é subtrair três meses a partir do primeiro dia do último período menstrual normal e adicionar 1 ano e sete dias.

Trimestres da Gestação

Clinicamente, o período gestacional é dividido em três trimestres, cada um durando três meses. Por volta do final do primeiro trimestre, um terço da duração da gravidez, os principais sistemas terão se desenvolvido (Tabela 6-1). No segundo trimestre, o feto cresce o suficiente em tamanho de modo que um bom detalhamento anatômico pode ser visualizado durante a **ultrassonografia**. Durante esse período, a maior parte dos principais defeitos congênitos pode ser detectada com o emprego de **ultrassonografia de alta resolução em tempo real.** Por volta do início do terceiro trimestre, o feto pode sobreviver se nascer prematuramente. O feto atinge um importante marco do seu desenvolvimento na 35ª semana pesando, aproximadamente, 2.500 g; esses dados são usados para definir o nível de maturidade fetal. Na 35ª semana, os fetos geralmente sobrevivem se nascerem prematuramente.

Medidas e Características dos Fetos

Diversas medidas e características externas são úteis na estimativa da idade fetal (Tabela 6-1). O CCN é o método de escolha para a estimativa da idade fetal até o final do primeiro trimestre porque há muito pouca variabilidade no tamanho fetal durante esse período. No segundo e terceiro trimestres, várias estruturas podem ser identificadas e medidas ultrassonograficamente, mas as medidas mais comuns são o **diâmetro biparietal** (o diâmetro da cabeça entre as duas eminências parietais), a **circunferência da cabeça**, a circunferência abdominal, o comprimento femoral e o comprimento do pé.

O peso é frequentemente um critério útil para a estimativa da idade, mas pode haver uma discrepância entre a idade e o peso, particularmente quando a mãe apresentou distúrbios metabólicos, tais como o diabetes melito, durante a gravidez. Nesses casos, o peso frequentemente excede o valor considerado normal para o CCN correspondente. As dimensões fetais obtidas através das mensurações ultrassonográficas se aproximam muito das medidas obtidas a partir de fetos espontaneamente abortados. A determinação do tamanho fetal, especialmente da circunferência da cabeça, é útil para o obstetra no cuidado das suas pacientes.

Principais eventos do período fetal

Não existe um sistema formal para mensurar o período fetal; todavia, é útil descrever as alterações que ocorrem em períodos de quatro a cinco semanas.

9ª à 12ª Semana

No início do período fetal (nona semana), a cabeça constitui, aproximadamente, a metade da medida do CCN do feto (Figs. 6-1 e 6-2*A*). Subsequentemente, o crescimento no comprimento corporal se acelera rapidamente, de modo que, por volta de 12 semanas, o CCN mais que dobrou (Fig. 6-2*B* e Tabela 6-1). Apesar de o crescimento da cabeça reduzir consideravelmente a sua velocidade nesse período, a cabeça ainda é desproporcionalmente grande em comparação com o restante do corpo (Fig. 6-3).

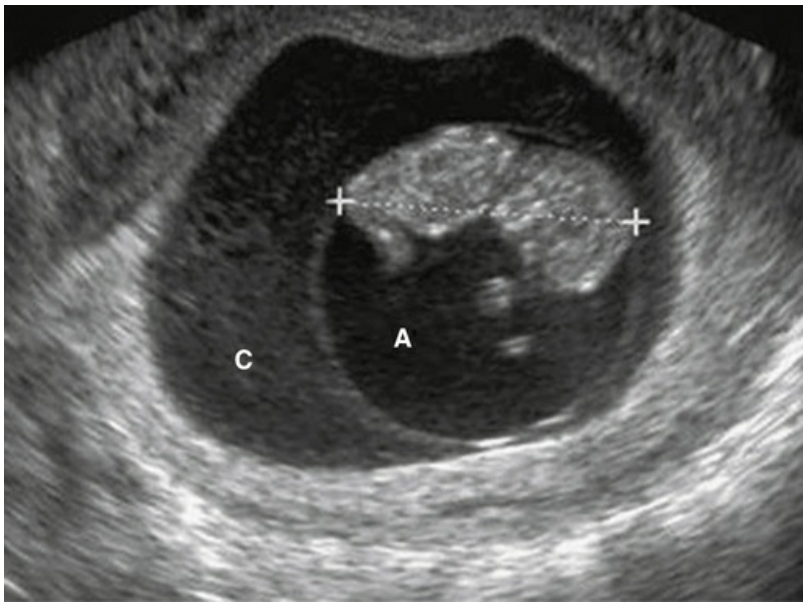


FIGURA 6-1 Ultrassom de um feto de nove semanas (11 semanas de idade gestacional). Observe o âmnio, a cavidade amniótica (A) e a cavidade coriônica (C). O CCN é de 4,2 cm (calibradores).

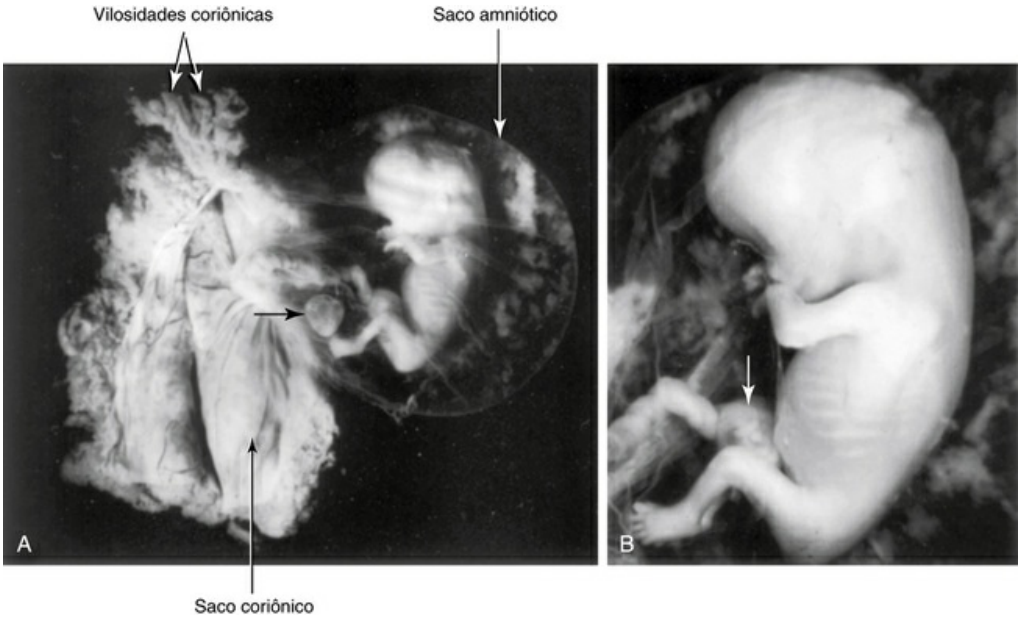


FIGURA 6-2 Um feto de nove semanas no saco amniótico. **A,** Tamanho real. O restante da vesícula umbilical está indicada por uma seta. **B,** Fotografia aumentada de um feto (×2). Observe as seguintes características: cabeça grande, pálpebras fundidas, costelas cartilaginosas e intestinos no cordão umbilical (*seta*).

FIGURA 6-3 Um feto de 11 semanas (1,5x). Observe a sua cabeça relativamente grande e que os intestinos não estão mais no cordão umbilical.

Às nove semanas, a face é larga, os olhos estão amplamente separados, as orelhas apresentam uma baixa implantação e as pálpebras estão fusionadas (Fig. 6-2*B*). Por volta do final da 12ª semana, os **centros de ossificação primária** surgem no esqueleto, especialmente no crânio e nos ossos longos. No início da nona semana, as pernas são curtas e as coxas são relativamente pequenas (Fig. 6-2). Por volta do final da 12ª semana, os membros superiores quase atingiram os seus comprimentos relativos finais, mas os membros inferiores ainda não estão bem desenvolvidos e são ligeiramente mais curtos do que os seus comprimentos relativos finais.

As **genitálias externas** dos sexos masculino e feminino parecem semelhantes até o final da nona semana. A sua forma madura não está estabelecida até a 12ª semana. As alças intestinais são claramente visíveis na extremidade proximal do cordão umbilical até a metade da 10ª semana (Fig. 6-2*B*). Por volta da 11ª semana, os intestinos retornaram para o abdome (Fig. 6-3).

Na nona semana, início do período fetal, o fígado é o principal local de **eritropoiese** (formação de hemácias). Por volta do final de 12ª semana, essa atividade é reduzida no fígado e começa no baço. A **formação de urina** começa entre a nona e a 12ª semanas e esta é eliminada através da uretra para o líquido amniótico na cavidade amniótica. O feto reabsorve (absorve de novo) algum líquido amniótico após degluti-lo. Os produtos residuais fetais são transferidos para a circulação materna por meio da passagem através da membrana placentária (Capítulo 7, Fig. 7-7).

13ª à 16ª Semana

O crescimento é muito rápido durante esse período (Figs. 6-4 e 6-5 e Tabela 6-1). Por volta da 16ª semana, a cabeça é relativamente menor do que a cabeça do feto de 12 semanas e os membros inferiores cresceram (Fig. 6-6*A*). Os **movimentos dos membros,** que ocorrem primeiramente ao final do período embrionário, tornam-se

coordenados por volta da 14ª semana, mas são muito leves para serem percebidos pela mãe. Todavia, esses movimentos são visíveis durante os exames ultrassonográficos.

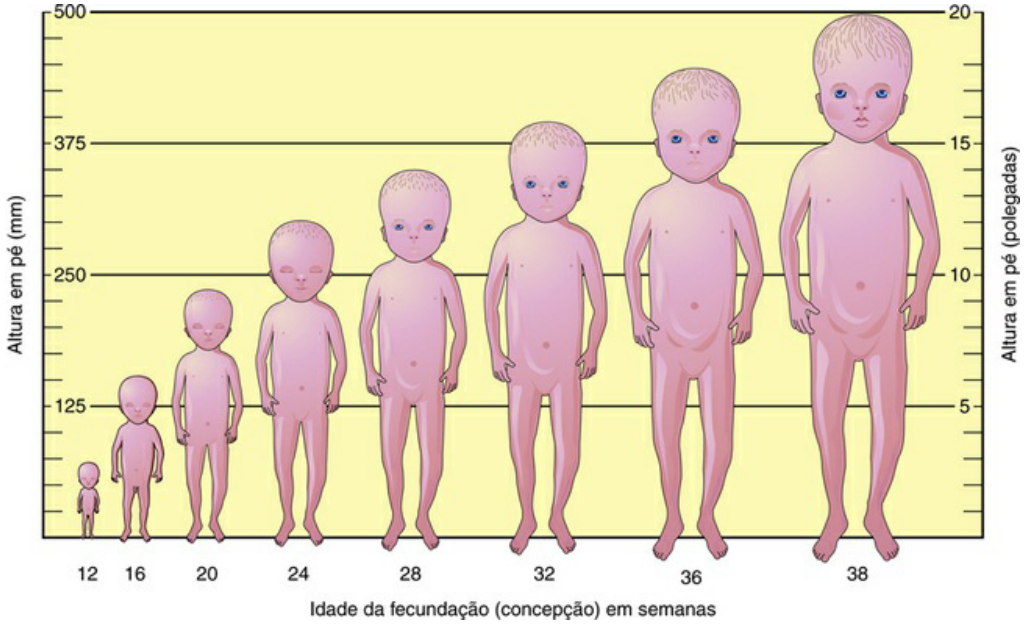


FIGURA 6-4 Esquema em escala, ilustrando as alterações de tamanho dos fetos humanos.

FIGURA 6-5 Fotografia ampliada da cabeça e parte superior do tronco de um feto de 13 semanas.

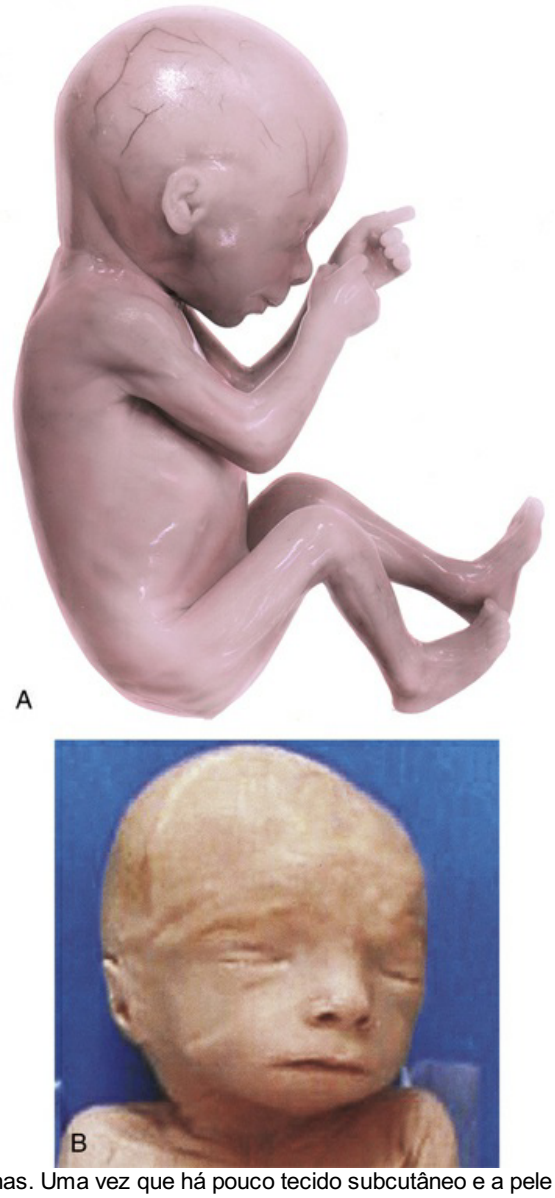


FIGURA 6-6 **A**, Um feto de 17 semanas. Uma vez que há pouco tecido subcutâneo e a pele é fina, os vasos sanguíneos do couro cabeludo são visíveis. Os fetos dessa idade são incapazes de sobreviver quando nascem prematuramente. **B,** Uma visão frontal de um feto de 17 semanas. Observe que os olhos estão fechados nesse estágio. (**A**, De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color atlas of clinical embryology*, ed 2, Philadelphia, 2000, Saunders.)

A **ossificação do esqueleto fetal** é ativa durante esse período e os ossos em desenvolvimento são claramente visíveis nas imagens de ultrassom por volta do início da 16ª semana. **Movimentos lentos dos olhos** ocorrem na 14ª semana. O padrão dos cabelos no couro cabeludo também é determinado durante esse período. Por volta da 16ª semana, os ovários estão diferenciados e contêm os **folículos ovarianos primordiais,** que contêm **oogônias**, ou células germinativas primordiais (Capítulo 12, Fig. 12-31).

A genitália dos fetos masculinos e femininos pode ser identificada por volta da 12ª à 14ª semanas. Por volta da 16ª semana, os olhos miram anteriormente e não anterolateralmente. Além disso, as orelhas externas estão próximas às suas posições definitivas nos lados da cabeça.

17ª à 20ª Semana

O crescimento desacelera durante esse período, mas o feto ainda aumenta seu CCN em, aproximadamente, 50 mm (Figs. 6-4 e 6-6 e Tabela 6-1). Os movimentos fetais (**pontapés**) são comumente sentidos pela mãe. A pele é agora coberta por um material gorduroso, semelhante a queijo, o **verniz caseoso.** Ela consiste em uma mistura de células epiteliais mortas e uma substância gordurosa proveniente das glândulas sebáceas fetais. *O verniz protege a delicada pele fetal de abrasões, rachaduras e endurecimento que resultam da exposição ao líquido amniótico.* Os fetos são cobertos por um pelo fino, aveludado, o **lanugo**, que ajuda o verniz a aderir à pele.

O pelo das sobrancelhas e os cabelos são visíveis na 20ª semana. A **gordura marrom** se forma durante esse período e é o local de produção de calor. Essa gordura especializada, o **tecido adiposo,** é um tecido conjuntivo

que consiste principalmente em células gordurosas; ele é principalmente encontrado na base do pescoço, posterior ao esterno e na área perirrenal. A gordura marrom produz calor por meio da oxidação dos ácidos graxos.

Por volta da 18ª semana, o útero fetal é formado e a canalização da vagina se inicia. Muitos folículos ovarianos primários contendo oogônias também são visíveis. Por volta da 20ª semana, os testículos começam a sua descida, mas ainda estão localizados na parede abdominal posterior, assim como os ovários.

21ª à 25ª Semana

Um substancial ganho de peso ocorre durante esse período e o feto já está mais proporcional (Fig. 6.7). A pele geralmente está enrugada e mais translúcida, particularmente durante a parte inicial desse período. A pele é rósea a avermelhada porque os capilares sanguíneos são visíveis. Na 21ª semana, os movimentos oculares rápidos se iniciam e as repostas de piscar ao sobressalto foram descritas na 22ª e na 23ª semanas. As células epiteliais secretórias (pneumócitos do tipo II) nas paredes interalveolares do pulmão começam a secretar **surfactante**, um lipídio tensoativo que mantém abertos os alvéolos pulmonares em desenvolvimento (Capítulo 10).

FIGURA6-7 Recém-nascido normal do sexo feminino, nascido com 25 semanas e pesando 725 g.

As unhas dos dedos das mãos estão presentes por volta da 24ª semana. Embora um feto de 22 a 25 semanas nascido prematuramente possa sobreviver se receber cuidados intensivos (Fig. 6-7), ainda há uma chance de que possa vir a falecer porque o seu sistema respiratório é imaturo até aquele momento. O risco de **comprometimento do desenvolvimento nervoso** (p. ex., deficiência mental) é alto nos fetos nascidos antes de 26 semanas.

26ª à 29ª Semana

Durante esse período, os fetos geralmente sobrevivem se nascerem prematuramente e receberem cuidados intensivos. (Fig. 6-8*B* e *C*). Os pulmões e a vasculatura pulmonar se desenvolveram suficientemente para proporcionar uma troca gasosa adequada. Além disso, o sistema nervoso central amadureceu para um estágio no qual pode comandar **movimentos respiratórios** ritmados e controlar a temperatura corporal. A taxa mais alta de mortalidade neonatal ocorre em recém- nascidos classificados como de baixo peso ao nascimento (≤ 2.500 g) e de peso muito baixo ao nascimento (≤1.500 g).

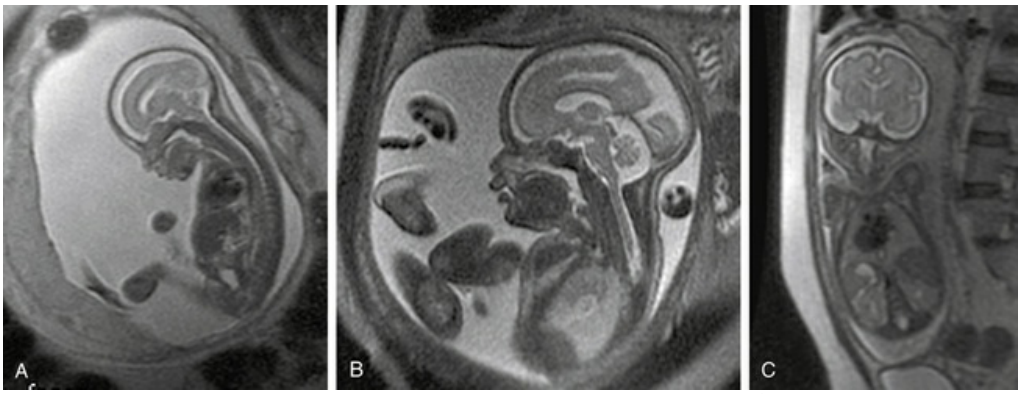


FIGURA6-8 Imagens de ressonância magnética de fetos normais. **A,** Com 18 semanas (idade gestacional de 20 semanas). **B,** Com 26 semanas. **C,** Com 28 semanas.

As **pálpebras** *estão abertas* na 26ª semana e o lanugo (pelo fino e aveludado), assim como o cabelo estão bem desenvolvidos. As unhas dos pés são visíveis e uma quantidade considerável de gordura subcutânea é encontrada sob a pele, suavizando muitas das rugas. Durante esse período, a quantidade de gordura amarela aumenta para, aproximadamente, 3,5% do peso corporal. O baço fetal tem se constituído em um importante sítio de **eritropoiese** (formação de hemácias). Isso termina na 28ª semana, momento no qual a medula óssea se torna o principal local de eritropoiese.

30ª à 34ª Semana

O **reflexo pupilar** *(alteração do diâmetro da pupila em resposta a um estímulo provocado pela luz)* pode ser evocado na 30ª semana. Geralmente, por volta do final desse período, a pele é rosada e lisa e os membros superiores e inferiores possuem um aspecto rechonchudo. Nessa idade, a quantidade de gordura amarela é de, aproximadamente, 8% do peso corporal. Fetos com 32 semanas ou mais geralmente sobrevivem se nascidos prematuramente.

35ª à 38ª Semana

Os fetos nascidos com 35 semanas apresentam uma preensão firme e exibem uma orientação espontânea em relação à luz. À medida que o termo se aproxima, *o sistema nervoso está suficientemente maduro para realizar algumas funções integrativas*. A maior parte dos fetos durante esse "período final" é rechonchuda (Fig. 6-9*B*). Por volta da 36ª semana, as circunferências da cabeça e do abdome são aproximadamente iguais. Após isso, a circunferência do abdome pode ser maior do que a da cabeça. **O comprimento do pé dos fetos** costuma ser ligeiramente maior do que o comprimento femoral (osso longo da coxa) na 37ª semana e constitui um parâmetro alternativo para a conformação da idade fetal (Fig. 6-10). Há uma redução da velocidade do crescimento à medida que o momento do parto se aproxima (Fig. 6-11).

FIGURA6-9 Recém-nascidos saudáveis. **A,** Com 34 semanas. **B,** Com 38 semanas.

FIGURA 6-10 Ultrassom do pé de um feto de 19 semanas.

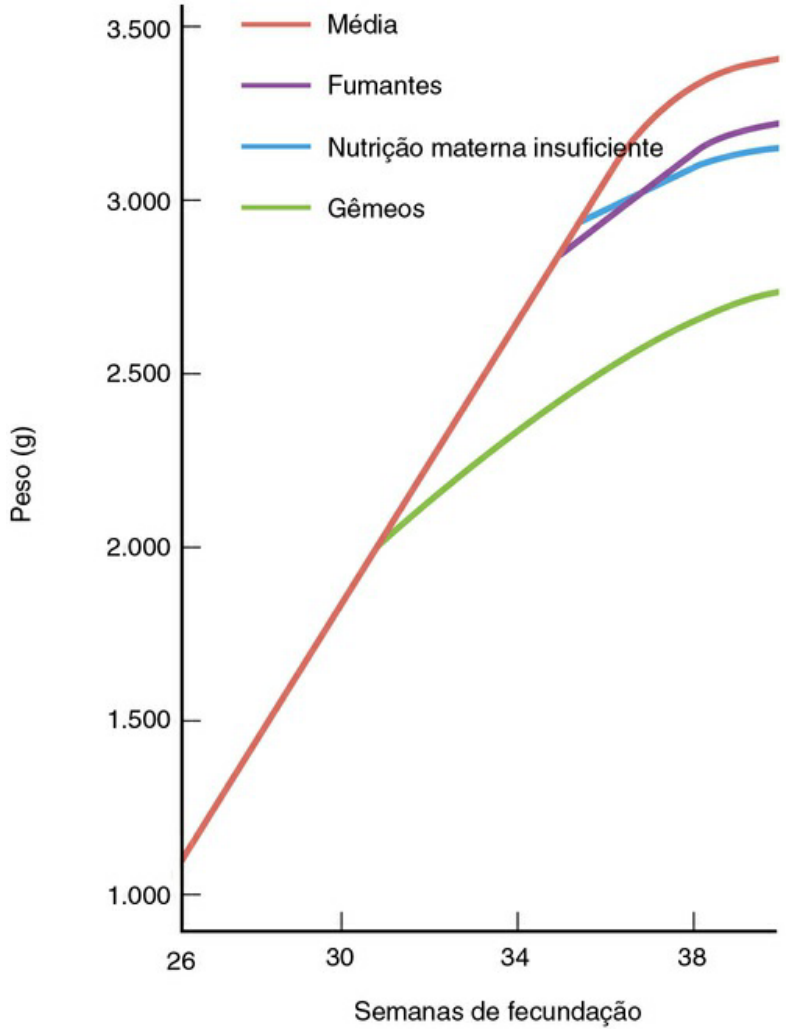


FIGURA 6-11 Gráfico mostrando a taxa de crescimento fetal durante o último trimestre (três meses). A média se refere a recém-nascidos nos Estados Unidos. Após 36 semanas, a taxa de crescimento se desvia de uma linha reta. O declínio, particularmente após chegar a termo (38 semanas) quando tiver sido atingido, provavelmente reflete uma nutrição fetal inadequada devido a alterações placentárias. (Modificado de Gruenwald P: *Growth of the human fetus. I. Normal growth and its variation, Am J Obstet Gynecol* 94:1112, 1966.)

A termo (38 semanas), a maior parte dos fetos geralmente atinge um CCN de 360 mm e um peso de, aproximadamente, 3.400 g. A quantidade de gordura amarela é de, aproximadamente, 16% do peso corporal. Um feto ganha cerca de 14 g de gordura por dia durante essas últimas semanas. O tórax é proeminente e as mamas frequentemente se projetam ligeiramente em ambos os sexos. Os testículos geralmente estão na bolsa escrotal no recém-nascido a termo do sexo masculino; os neonatos prematuros do sexo masculino comumente exibem ausência da descida testicular. Embora no recém-nascido a termo a cabeça seja menor em relação ao restante do corpo do que o era anteriormente na vida fetal, ela ainda é uma das maiores regiões do feto. Em geral, os fetos do sexo masculino são maiores e pesam mais ao nascer do que os femininos.

Baixo peso ao nascer

Nem todos os bebês com baixo peso ao nascer são prematuros. Aproximadamente um terço daqueles com um peso ao nascer de 2.500 g ou menos são realmente pequenos para a idade gestacional. Esses recém-nascidos "pequenos para a idade gestacional" podem estar abaixo do peso devido à **insuficiência placentária** (Capítulo 7). As placentas frequentemente são pequenas ou mal fixadas e/ou foram submetidas a alterações degenerativas que progressivamente reduzem o suprimento de oxigênio e a nutrição do feto.

É importante distinguir entre **recém-nascidos a pleno termo** que apresentam um baixo peso ao nascer devido a RCIU e **recém-nascidos pré-termo** que estão abaixo do peso devido a um encurtamento da gestação (*i.e.*, prematuros para data). A RCIU pode ser provocada por **pré-eclâmpsia** (hipertensão), tabagismo ou algumas drogas ilícitas, gestações múltiplas (trigêmeos), doenças infecciosas, defeitos vasculares, nutrição materna inadequada e hormônios maternos e fetais. Os **teratógenos** e fatores genéticos também são conhecidos por causarem RCIU (Capítulo 20). Os recém- nascidos com RCIU exibem uma característica carência de gordura subcutânea e a sua pele é enrugada, sugerindo que a gordura amarela tenha sido perdida

de forma aguda.

Data provável do parto

A data provável do parto de um feto é de 266 dias ou 38 semanas após a fecundação, ou seja, 280 dias ou 40 semanas após o UPMN (Tabela 6-2). Aproximadamente 12% dos fetos nascem uma ou duas semanas após a data provável do parto.

Síndrome da pós-maturidade

O *prolongamento da gravidez* por três ou mais semanas além da data esperada do parto ocorre em 5 a 6% das mulheres. Alguns bebês nessas gestações desenvolvem a **síndrome da pós-maturidade**, que pode estar associada à *dismaturidade fetal*: ausência de gordura subcutânea, enrugamento da pele, ou **coloração cutânea por mecônio** (fezes de coloração esverdeada) e, frequentemente, peso excessivo. Os fetos com essa síndrome apresentam um maior risco de mortalidade. O trabalho de parto geralmente é induzido quando o feto é pós-maduro.

Fatores que influenciam o crescimento fetal

Ao aceitar o abrigo do útero, o feto também se submete ao risco da doença ou desnutrição materna e do ajuste bioquímico, imunológico e hormonal.

–George W. Corner, renomado embriologista americano, 1888-1981

Os fetos necessitam de substratos (nutrientes) para o seu crescimento e produção de energia. Os gases e nutrientes passam livremente para o feto a partir da mãe através da **membrana placentária** (Capítulo 7, Fig. 7-7). A **glicose** constitui uma fonte primária de energia para o metabolismo e crescimento fetal; os **aminoácidos** também são necessários. Essas substâncias passam do sangue materno para o feto através da membrana placentária. A **insulina,** necessária para o metabolismo da glicose, é secretada pelo pâncreas fetal; quantidades insignificantes de insulina materna alcançam o feto porque a membrana placentária é relativamente impermeável a este hormônio. Acredita-se que a insulina, os fatores de crescimento semelhantes à insulina, o hormônio do crescimento humano e alguns pequenos polipeptídeos (como a somatomedina C) estimulem o crescimento fetal.

Muitos fatores podem afetar o crescimento pré-natal; eles podem ser fatores maternos, fetais ou ambientais. Alguns fatores que operam ao longo da gravidez, como, por exemplo, a doença vascular materna, a infecção intrauterina, o tabagismo e o consumo de álcool tendem a causar *RCIU dos fetos ou fetos pequenos para a idade gestacional (PIG),* enquanto os fatores que atuam durante o último trimestre, como a desnutrição materna, geralmente levam os bebês a apresentarem baixo peso com comprimento e tamanho da cabeça normais. Os termos "RCIU" e PIG são relacionados, mas não sinônimos.

O termo RCIU se refere ao processo que provoca uma redução do padrão esperado de crescimento, assim como do potencial de crescimento fetal. Lactentes constitucionalmente pequenos para a idade gestacional apresentam um peso ao nascer que é mais baixo do que um valor de corte predeterminado para uma idade gestacional em particular (menor de dois desvios padrão abaixo da média ou menor do que o terceiro percentil). A **desnutrição materna grave,** resultante de uma dieta da má qualidade, é conhecida por provocar uma restrição do crescimento fetal (Fig. 6-11).

O baixo peso ao nascer demonstrou constituir um fator de risco para muitas condições adultas, incluindo hipertensão, diabetes e doença cardiovascular. Um elevado peso ao nascer devido ao diabetes gestacional está associado à obesidade e ao diabetes na prole.

Tabagismo

O tabagismo é uma causa bem estabelecida de RCIU. A taxa de crescimento para os fetos de mães que fumam cigarros é menor do que o normal durante as últimas seis a oito semanas de gestação (Fig. 6-11). Em média, o

peso ao nascer de recém-nascidos cujas mães fumaram muito durante a gravidez é de 200 g a menos do que o normal e a taxa de **morbidade perinatal** está aumentada quando cuidados médicos adequados não estão disponíveis. O efeito do tabagismo materno é maior sobre os fetos cujas mães também recebem nutrição inadequada. O fumo de cigarros também foi implicado como uma importante causa de fenda labial e palatina.

Gestação Múltipla

Os recém-nascidos de gestações múltiplas geralmente pesam consideravelmente menos do que os bebês nascidos de uma gravidez única (Fig. 6-11). É evidente que as necessidades metabólicas totais de dois ou mais fetos excedem o suprimento nutricional disponibilizado pela placenta a partir do terceiro trimestre.

Álcool e Drogas Ilícitas

Os recém-nascidos de mães que bebem álcool frequentemente apresentam RCIU como parte da **síndrome alcoólica fetal** (Capítulo 20, Fig. 20-17). De modo semelhante, o uso de maconha e de outras drogas ilícitas (p. ex., cocaína) pode provocar RCIU e outras complicações obstétricas.

Fluxo Sanguíneo Uteroplacentário e Fetoplacentário Deficiente

A circulação placentária materna pode ser reduzida por condições que reduzem o fluxo sanguíneo uterino (p. ex., vasos coriônicos pequenos, hipotensão materna grave e doença renal). A redução crônica do fluxo sanguíneo uterino pode provocar inanição fetal, resultando em RCIU. A disfunção placentária (p. ex., infarto; Capítulo 7) também pode provocar RCIU.

O resultado final dessas anomalias placentárias é uma redução da área total para a troca de nutrientes entre as correntes sanguíneas fetal e materna. É muito difícil separar o efeito dessas alterações placentárias do efeito da redução do fluxo sanguíneo materno para a placenta. Em alguns casos de doença materna crônica, as alterações vasculares maternas no útero são primárias e os defeitos placentários são secundários.

Fatores Genéticos e Retardo do Crescimento

Está bem estabelecido que fatores genéticos possam provocar RCIU. Casos repetidos dessa condição em uma família indicam que genes recessivos possam ser a causa do crescimento anormal. As aberrações cromossômicas estruturais e numéricas também foram descritas associadas a casos de retardo do crescimento fetal. O RCIU é pronunciado em recém-nascidos com síndrome de Down, sendo muito característico de fetos com a síndrome de trissomia do 18 (Capítulo 20).

Procedimentos para avaliação do estado fetal

A **perinatologia** é o ramo da medicina que se preocupa com o bem-estar geral do feto e do neonato, geralmente cobrindo o período de, aproximadamente, 26 semanas após a fecundação até quatro semanas após o parto. Essa subespecialidade médica combina aspectos da obstetrícia e da pediatria.

Ultrassonografia

A ultrassonografia é a modalidade primária de imagens na avaliação dos fetos devido à sua ampla disponibilidade, baixo custo, qualidade das imagens e ausência de efeitos adversos. O saco coriônico e o seu conteúdo podem ser visualizados pela ultrassonografia durante os períodos embrionário e fetal. Os tamanhos placentário e fetal, partos múltiplos, anomalias do formato placentário e apresentações anormais também podem ser determinados.

As **varreduras ultrassonográficas** oferecem mensurações precisas do diâmetro biparietal do crânio fetal, a partir do qual estimativas bastante seguras da idade e comprimento fetal podem ser feitas. As Figuras 6-10 e 6-12 ilustram como detalhes do feto podem ser observados nessas imagens. Os exames ultrassonográficos também são úteis para o diagnóstico de gestações anormais em um estágio muito precoce. Os rápidos avanços da ultrassonografia tornaram essa técnica a principal ferramenta para o diagnóstico de anomalias pré- natais. A biópsia dos tecidos fetais, como da pele, fígado, rim e músculo, pode ser realizada com orientação

ultrassonográfica.

FIGURA 6-12 **A**, Ultrassonografia tridimensional de um feto de 28 semanas mostrando a face. As características da superfície são claramente identificáveis. **B,** Fotografia do mesmo neonato, três horas após o parto.

Amniocentese Diagnóstica

Esse é um procedimento diagnóstico pré-natal invasivo comum, geralmente realizado entre 15 a 18 semanas de gestação. O **líquido amniótico** é coletado através da inserção de uma agulha de calibre 22 através das paredes abdominal anterior e uterina maternas até a cavidade amniótica através da perfuração do cório e do âmnio (Fig. 6-13*A*). Uma vez que há relativamente pouco líquido amniótico antes da 14ª semana, a amniocentese é de difícil realização antes desse momento. O volume do líquido amniótico é de, aproximadamente, 200 mL, de modo que 15 a 20 mL podem ser retirados com segurança. A amniocentese é relativamente isenta de risco, especialmente quando o procedimento é realizado por um médico experiente utilizando orientação ultrassonográfica em tempo real para o delineamento da posição do feto e da placenta.

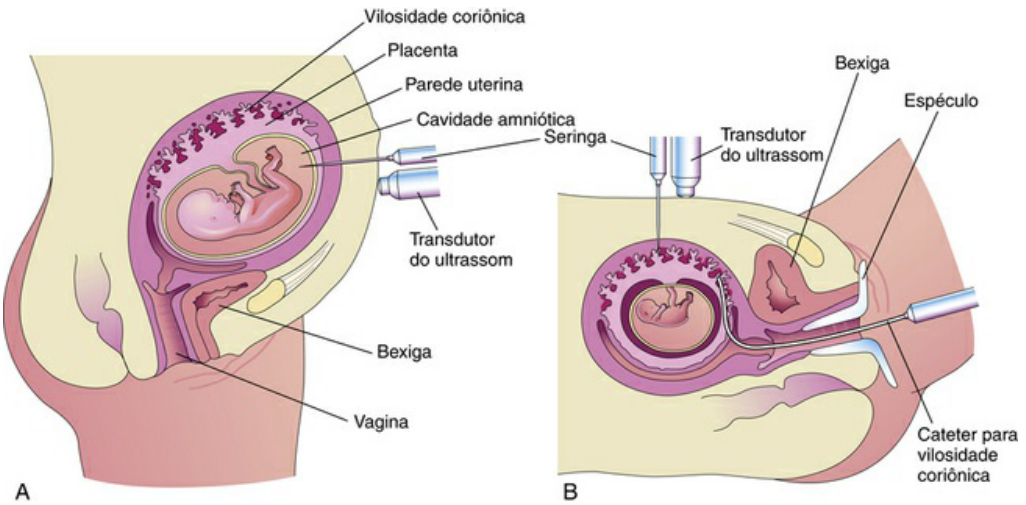


FIGURA 6-13 **A**, Ilustração de uma amniocentese. Uma agulha é inserida através das paredes abdominal e uterina inferiores até a cavidade amniótica. Uma seringa é fixada e o líquido amniótico é coletado para fins diagnósticos. **B,** Desenho ilustrando uma coleta de amostra de vilosidade coriônica. Duas abordagens para a coleta estão ilustradas: através da parede abdominal anterior materna com uma agulha e através da vagina e colo utilizando um cateter flexível. O espéculo é o instrumento para a exposição da vagina.

Valor diagnóstico da amniocentese

A amniocentese é uma técnica comum para a detecção de distúrbios genéticos (p. ex., síndrome de Down). As indicações comuns para a amniocentese são:

- Idade materna avançada (≥38 anos).
- Nascimento prévio de uma criança com trissomia do 21 (Capítulo 20, Fig. 20-6*B*).
- Anomalia cromossômica em um dos genitores.
- Mulheres que são portadoras de distúrbios recessivos ligados ao X (p. ex., hemofilia).
- História de defeitos do tubo neural na família (p. ex., espinha bífida cística; Capítulo 17, Fig. 17-15).
- Portadores de erros inatos do metabolismo.

Ensaio para Alfafetoproteína

A alfafetoproteína (AFP) é uma glicoproteína que é sintetizada pelo fígado fetal, pela vesícula umbilical e pelo intestino. A AFP é encontrada em altas concentrações no soro fetal, com os níveis atingindo o seu máximo em 14 semanas após o UPMN. Somente pequenas concentrações de AFP normalmente penetram no líquido amniótico.

Alfafetoproteína e anomalias fetais

A concentração da AFP está elevada no líquido amniótico que circunda os fetos com graves defeitos do sistema nervoso central e da parede abdominal ventral. A concentração de AFP no líquido amniótico é medida por imunoensaio; quando a medida é conhecida e a triagem ultrassonográfica é realizada, aproximadamente 99% dos fetos com defeitos graves podem ser diagnosticados no pré-natal. Quando um feto apresenta um defeito do tubo neural aberto, a concentração de AFP provavelmente também estará mais alta do que o normal no soro materno. A concentração de AFP no soro materno é mais baixa do que o normal quando o feto apresenta síndrome de Down (trissomia do 21), síndrome de Edwards (trissomia do 18), ou outros defeitos cromossômicos.

Estudos Espectrofotométricos

O exame do líquido amniótico por estudos espectrofotométricos pode ser usado para a avaliação do grau de **eritroblastose fetal,** também denominada **doença hemolítica do neonato.** Essa doença resulta da destruição das hemácias fetais por anticorpos maternos (Capítulo 7, quadro azul intitulado "Doença Hemolítica do Neonato"). A concentração de bilirrubina (e de outros pigmentos relacionados) se correlaciona com o grau de doença hemolítica.

Amostra de Vilosidade Coriônica

As biópsias de tecido trofoblástico (5 a 20 mg) podem ser obtidas pela inserção de uma agulha, orientada por ultrassonografia, através das paredes abdominal e uterina da mãe (inserção transabdominal) para o interior da cavidade uterina (Fig. 6-13*B*). A coleta de vilosidade coriônica (CVC) também pode ser realizada por via transcervical através da passagem de um catéter de polietileno pelo colo sob orientação ultrassonográfica em tempo real. Para a avaliação da condição de um feto em risco, o **cariótipo fetal** (características cromossômicas) pode ser obtido; desse modo, com o emprego da CVC, um diagnóstico pode ser estabelecido semanas antes do que seria possível através da amniocentese.

Valor diagnóstico da coleta de amostras de vilosidades coriônicas

As biópsias de vilosidades coriônicas são usadas para detecção de anomalias cromossômicas, erros inatos do metabolismo e de distúrbios ligados ao X. A CVC pode ser realizada entre 10 e 12 semanas de gestação. A taxa de perda fetal é de, 0,5% a 1%, uma taxa que é ligeiramente superior àquela da amniocentese. Os relatos relativos a um aumento do risco de defeitos nos membros após a CVC são conflitantes. A vantagem da CVC sobre a amniocentese é a de poder ser realizada mais cedo, de modo que os resultados da análise cromossômica estarão disponíveis várias semanas antes.

Culturas Celulares e Análise Cromossômica

A prevalência de distúrbios cromossômicos é de, aproximadamente, um a cada 120 recém-nascidos. O sexo fetal e as aberrações cromossômicas podem ser determinados por meio do estudo dos cromossomos em células fetais cultivadas obtidas durante a **amniocentese**. Se a concepção ocorrer por meio de tecnologias de reprodução assistida, é possível obter células fetais pela realização de uma biópsia do blastocisto em maturação (Fig. 6-14*A* e *B*). Essas culturas são comumente realizadas quando uma anomalia cromossômica, como, por exemplo, a síndrome de Down, é suspeitada. O conhecimento do sexo fetal pode ser útil no diagnóstico da presença de graves doenças hereditárias ligadas ao sexo, tais como a **hemofilia** (um distúrbio hereditário da coagulação do sangue) e a **distrofia muscular** (um distúrbio hereditário degenerativo progressivo que afeta a musculatura esquelética). Além disso, as microdeleções e as microduplicações, assim como os rearranjos subteloméricos, podem atualmente ser detectados por hibridização *in situ* fluorescente (Fig. 6-14*C* e *D*). Os **erros inatos do metabolismo nos fetos** também podem ser detectados pelo estudo de culturas celulares. As deficiências enzimáticas podem ser determinadas pela incubação de células recuperadas do líquido amniótico e, então, da detecção da deficiência de enzimas específicas nessas células.

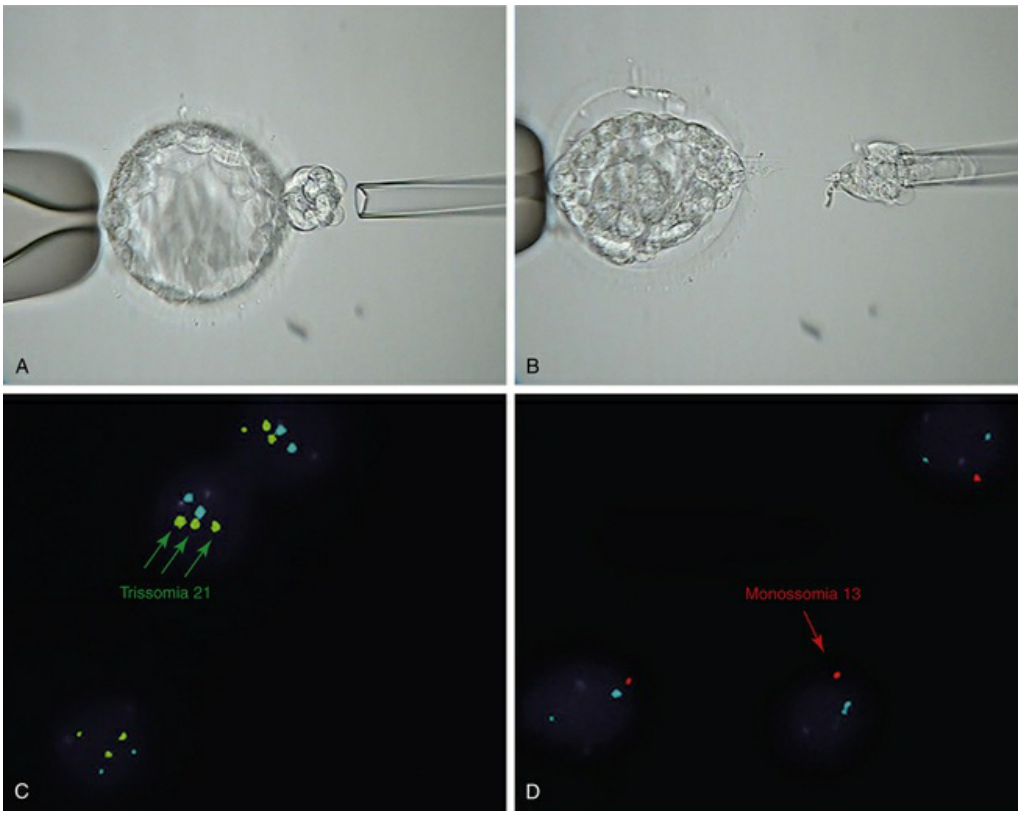


FIGURA6-14 **A**, Imagens microscópicas de um blastocisto humano com células trofoectodérmicas (que formarão os tecidos extraembrionários) começando a se romper. **B,** Células trofoectodérmicas biopsiadas com corte assistido *a laser*. **C** e **D**, imagens de hibridização *in situ* fluorescente em blastocistos com aneuploidia. **C,** Os três pontos corados em verde em **A** indicam a presença de três cromossomos 21 na amostra (46,XX, + 21). **D**, Um ponto que não foi corado em vermelho em **B** indica a presença de apenas um cromossomo 13 na amostra (45,XX, − 13). (De Liang L, Wang CT, Sun X, et al: *Identification of chromosomal errors in human preimplantation embryos with oligonucleotide DNA microarray,* PLoS ONE 8:4, 2013.)

Diagnóstico Pré-natal não Invasivo

A síndrome de Down (trissomia do 21) é o distúrbio cromossômico mais comumente conhecido. As crianças nascidas com essa condição apresentam graus variáveis de deficiências intelectuais. A triagem não invasiva para a trissomia 21 se baseia no isolamento de células fetais no sangue materno e da detecção de DNA e RNA livres de células. Esses testes diagnósticos baseados em DNA exigem um refinamento adicional para melhorar a sua confiabilidade para a detecção de trissomia fetal dos cromossomos 13, 18 e 21.

Transfusão Fetal

Os fetos com **doença hemolítica do recém-nascido** podem ser tratados com transfusões intrauterinas de

sangue. O sangue é injetado através de uma agulha inserida na cavidade peritoneal fetal. Com os recentes avanços na **punção percutânea de amostras de sangue do cordão umbilical**, sangue e concentrado de hemácias podem ser transfundidos diretamente para a veia umbilical para o tratamento da anemia fetal devida à isoimunização. Atualmente, a necessidade de transfusões fetais foi reduzida devido ao tratamento das mães Rh negativas de fetos Rh positivos com imunoglobulina anti-Rh, que, em muitos casos, previne o desenvolvimento dessa doença. A transfusão fetal é realizada para o tratamento da trombocitopenia aloimune. Igualmente, a infusão fetal de fármacos de um modo semelhante para o tratamento de algumas condições médicas fetais foi descrita.

Fetoscopia

Utilizando instrumentos de fibra óptica, as partes externas do corpo fetal podem ser diretamente observadas. O **fetoscópio** geralmente é introduzido através das paredes abdominal e uterina maternas até a cavidade amniótica. A fetoscopia geralmente é realizada entre a 17ª e 20ª semana de gestação, mas com as novas abordagens, como, por exemplo, a **fetoscopia transabdominal com agulha fina,** é possível detectar determinados defeitos embrionários ou fetais durante o primeiro trimestre. Devido ao alto risco para o feto em comparação com os demais procedimentos diagnósticos fetais, a fetoscopia agora possui menos indicações para o diagnóstico pré-natal de rotina ou para o tratamento fetal. A fetoscopia combinada à coagulação *a laser* é usada para tratar condições fetais como, por exemplo, a **síndrome da transfusão feto-fetal.** A fetoscopia também foi usada para liberar bandas amnióticas (Capítulo 7, Fig. 7-21).

Coleta Percutânea de Amostras do Sangue do Cordão Umbilical

Amostras de sangue fetal podem ser obtidas diretamente a partir da veia umbilical através da coleta de amostras de sangue do cordão, ou cordocentese, para o diagnóstico de várias condições anormais fetais, incluindo aneuploidia, restrição do crescimento fetal e anemia fetal. A coleta percutânea de amostras do cordão umbilical geralmente é realizada após 18 semanas de gestação sob orientação ultrassonográfica direta, que pode ser usada para localizar o cordão umbilical e os seus vasos. O procedimento também permite o tratamento do feto diretamente, incluindo a transfusão de concentrado de hemácias para o tratamento da anemia fetal resultante da isoimunização.

Imagens de Ressonância Magnética

As imagens de ressonância magnética (IRM) podem ser usadas para o planejamento do tratamento fetal, para proporcionar mais informações relativas a um defeito que tenha sido detectado nas imagens ultrassonográficas. As vantagens importantes das IRM são que ela não emprega radiações ionizantes e que possui contraste e alta resolução para os tecidos moles (Fig. 6-15).

FIGURA 6-15 Imagem sagital de ressonância magnética da pelve de uma mulher grávida. O feto está em apresentação pélvica. Observe o encéfalo, olhos e fígado.

Monitoramento Fetal

O monitoramento constante da frequência cardíaca fetal em gestações de alto risco é rotineiro e proporciona informações relativas à oxigenação do feto. Existem diversas causas de angústia fetal pré-natal, tais como doenças maternas que reduzem o transporte de oxigênio para o feto (p. ex., doença cardíaca cianótica). A **angústia fetal** (p. ex., indicada através de uma frequência ou ritmo cardíaco anormais) sugere que o feto esteja em risco. Um método não invasivo de monitoramento utiliza transdutores colocados sobre o abdome materno.

Resumo do período fetal

- O período fetal se inicia 8 semanas após a fecundação (10 semanas após o UPMN) e termina no parto. Ele se caracteriza por um *rápido crescimento corporal e diferenciação dos tecidos e sistemas de órgãos*. Uma alteração óbvia no período fetal é a relativa redução da velocidade do crescimento da cabeça em comparação com o restante do corpo.
- No início da *20ª semana*, o **lanugo** (pelos finos e aveludados) e o cabelo surgem e a pele é coberta pelo **verniz caseoso (uma substância gordurosa semelhante a queijo)**. As pálpebras permanecem fechadas durante a maior parte do período fetal, mas começam a se reabrir por volta de *26ª semana*, aproximadamente. Nesse momento, o feto geralmente é capaz de uma **existência extrauterina**, principalmente devido à maturidade do seu sistema respiratório.
- Até a *30ª semana*, o feto tem um aspecto avermelhado e enrugado devido à fina espessura da sua pele e à relativa ausência de gordura subcutânea. A gordura geralmente se desenvolve rapidamente entre a 26ª e a 29ª semana, dando ao feto um *aspecto macio e saudável* (Fig. 6-9).
- O feto é menos vulnerável aos efeitos teratogênicos de fármacos, vírus e radiação, mas esses agentes podem interferir no crescimento e no desenvolvimento funcional normal, especialmente do encéfalo e dos olhos.
- O médico pode determinar se um feto apresenta uma doença em particular ao nascer pelo emprego de

diversas técnicas diagnósticas, tais como a amniocentese, a CVC, a ultrassonografia e a RM.

- Em determinados casos, tratamentos podem ser dados ao feto, tais como fármacos para corrigir **arritmias cardíacas** ou distúrbios tireoidianos. A correção cirúrgica de alguns defeitos congênitos *in utero* (Fig. 6-16) também é possível (p. ex., ureteres que não se abrem na bexiga podem ser cirurgicamente corrigidos).

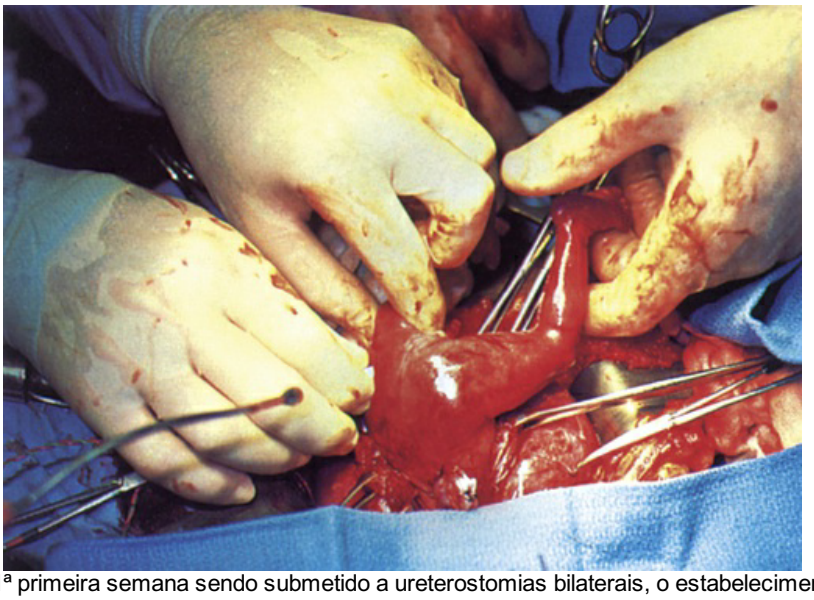


FIGURA 6-16 Feto na 21ª primeira semana sendo submetido a ureterostomias bilaterais, o estabelecimento de aberturas dos ureteres na bexiga. (De Harrison MR, Globus MS, Filly RA, editors: *The unborn patient: prenatal diagnosis and treatment,* ed 2, Philadelphia, 1994, Saunders.)

Problemas de orientação clínica

CASO 6-1

Uma mulher na 20ª semana de uma gravidez de alto risco foi agendada para uma cirurgia cesariana. O seu médico deseja estabelecer uma data provável do parto.

- Como a data provável do parto pode ser estabelecida?
- Quando o trabalho de parto provavelmente poderá será induzido?
- Como isso poderá ser realizado?

CASO 6-2

Uma mulher grávida de 44 anos de idade está preocupada com a possibilidade de que o seu feto apresente importantes defeitos congênitos.

- Como a condição do seu feto poderia ser determinada?
- Que anomalia cromossômica seria a mais provável?
- Que outras aberrações cromossômicas poderiam ser detectadas?

CASO 6-3

Uma mulher de 19 anos de idade no segundo trimestre de gravidez perguntou ao médico se o seu feto era vulnerável a medicamentos vendidos sem receita médica. Ela também indagou sobre os efeitos de seu consumo pesado de álccol e tabaco sobre o feto.

- O que o médico provavelmente diria a ela?

CASO 6-4

Um exame ultrassonográfico de uma mulher gestante revelou que o seu feto apresenta RCIU.

- Que fatores podem provocar RCIU? Discuta como esses fatores podem influenciar o crescimento fetal.

- Que fatores a mãe pode eliminar?

  A remoção desses fatores resultará na reversão da RCIU?

CASO 6-5

Uma mulher no primeiro trimestre de gravidez, que estava para ser submetida a uma amniocentese, expressou preocupações quanto a um possível aborto e à possibilidade de lesão do seu feto.

- Quais os riscos dessas complicações?
- Que procedimentos são usados para minimizar esses riscos?
- Que outra técnica poderia ser usada para obtenção de células para o estudo cromossômico?

CASO 6-6

É informado a uma mulher gestante que ela será submetida a um teste AFP, a fim de determinar se existe algum defeito congênito.

- O que é AFP e onde ela pode ser encontrada?
- Que tipo de defeito fetal pode ser detectado por um ensaio de AFP do sangue materno?
- Qual a significância de níveis altos e baixos de AFP?

  A discussão desses problemas é apresentada no Apêndice, na parte final deste livro.

Bibliografia e leituras sugeridas

Anderson, M. S., Hay, W. W. Intrauterine growth restriction and the small-for- gestational-age infant. In MacDonald M.G., Seshia M.M.K., Mullett M.D., eds.: *Avery's neonatology: pathophysiology and management of the newborn*, ed 6, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005.

Bloomfield, H., Spiroski, A. M., Harding, H. E. Fetal growth factors and nutrition. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013; 18:118.

Chiu, R. W., Lo, Y. M. Non-invasive prenatal diagnosis by fetal nucleic acid analysis in maternal plasma: the coming of age. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011; 16:88.

Deprest, J. A., Devlieger, R., Srisupundit, K., et al. Fetal surgery is a clinical reality. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010; 15:58.

Durkin, E. F., Shaaban, A. Commonly encountered surgical problems in the fetus and neonate. *Pediatr Clin North Am*. 2009; 56:647.

Filly, R. A., Feldstein, V. A. Ultrasound evaluation of normal fetal anatomy. In Callen P.W., ed.: *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*, ed 5, Philadelphia: Saunders, 2008.

Gowen, C. W., Jr. Fetal and neonatal medicine. In Marcdante K.J., Kliegman K.J., eds.: *Nelson essentials of pediatrics*, ed 7, Philadelphia: Saunders, 2015.

Hinrichsen K.V., ed. Humanembryologie. Berlin: Springer- Verlag, 1990.

Jirásel, J. E. *An atlas of human prenatal developmental mechanics: anatomy and staging*. London and New York: Taylor and Francis; 2004.

Khambalia, A. Z., Roberts, C. L., Nguyen, M., et al. Predicting date of birth and examining the best time to date a pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013; 123:105.

Kilby, M. Prenatal diagnosis. In Magowan B.A., Owen P., Thomson A., eds.: *Clinical obstetrics and gynaecology*, ed 3, Philadelphia: Saunders, 2014.

Korf, B. R., Rehm, H. L. New approaches to molecular diagnosis. *JAMA*. 1511; 309:2013.

Levine, D. A. Growth and development. In Marcdante K.J., Kliegman K.J., eds.: *Nelson essentials of pediatrics*, ed 7, Philadelphia: Saunders, 2015.

Moran, S., Greene, M. F., Mello, M. M. A new era in noninvasive prenatal testing. *N Engl J Med*. 2013; 369:2164.

O'Rahilly, R., Müller, F. *Development stages in human embryos Publication 637*. Washington, DC: Carnegie Institution of Washington; 1987.

Owen, P. Small babies. In Magowan B.A., Owen P., Thomson A., eds.: *Clinical obstetrics and gynaecology*, ed 3, Philadelphia: Saunders, 2014.

Persaud, T. V.N., Hay, J. C. Normal embryonic and fetal development. In: Reece E.A., Hobbins J.C., eds. *Clinical obstetrics: the fetus and mother*. ed 3. Malden, Mass: Blackwell; 2006:19–32.

Pooh, R. K., Shiota, K., Kurjak, A. Imaging of the human embryo with magnetic resonance imaging microscopy and high-resolution transvaginal 3-dimensional sonography: human embryology in the 21st century. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 204:77. [e1-77.e16].

Poon, L. C.Y., Musci, T., Song, K. Maternal plasma cell-free fetal and maternal DNA at 11-13 weeks' gestation: relation to fetal and maternal characteristics and pregnancy outcomes. *Fetal Diagn Ther*. 2013; 33:215.

Salihu, H. M., Miranda, S., Hill, L., et al. Survival of pre-viable preterm infants in the United States: a systematic review and meta-analysis. *Semin Perinatol*. 2013; 37:389.

Simpson, J. L. Cell-free fetal DNA and maternal serum analytes for monitoring embryonic and fetal status. *Fertil Steril*. 2013; 99:1124.

Steding, G. *The anatomy of the human embryo: a scanning electron- microscopic atlas*. Basel: Karger; 2009.

Streeter, G. L. Weight, sitting height, head size, foot length and menstrual age of the human embryo. *Contrib Embryol Carnegie Inst*. 1920; 11:143.

Whitworth, M., Bricker, L., Neilson, J. P., et al. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. (4):2010. [CD007058].

Zhang, J., Merialdi, M., Platt, L. D., et al. Defining normal and abnormal fetal growth: promises and challenges. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 202:522.

CAPÍTULO 7

Placenta e Membranas Fetais

Placenta
- Decídua
- Desenvolvimento da Placenta
- Circulação Placentária
- Membrana Placentária
- Funções da Placenta
- Síntese e Secreção Endócrinas Placentárias
- A Placenta como um Aloenxerto
- A Placenta como uma Estrutura Semelhante a um Tumor Invasivo
- Crescimento Uterino durante a Gestação

Parto
- Estágios do Trabalho de Parto
- Placenta e Membranas Fetais após o Nascimento
- Superfície Materna da Placenta
- Superfície Fetal da Placenta
- Cordão Umbilical
- Âmnio e Líquido Amniótico

Vesícula Umbilical
- Importância da Vesícula Umbilical
- Destino da Vesícula Umbilical

Alantoide

Gestações Múltiplas
- Gêmeos e Membranas Fetais
- Gêmeos Dizigóticos
- Gêmeos Monozigóticos
- Outros Tipos de Nascimentos Múltiplos

Resumo da Placenta e das Membranas Fetais

Período Neonatal

Problemas de Orientação Clínica

A placenta e as membranas fetais separam o feto do endométrio, a camada interna da parede uterina. Uma troca de substâncias, tais como nutrientes e oxigênio, ocorre entre as correntes sanguíneas materna e fetal através da placenta. Os vasos no cordão umbilical conectam a circulação placentária à circulação fetal. As **membranas fetais** incluem o **córion**, o **âmnio**, a **vesícula umbilical** e a **alantoide**.

Placenta

A placenta é o sítio primário da troca de nutriente e gases entre a mãe e o embrião/feto. A placenta é um **órgão maternofetal** que tem dois componentes (Fig. 7-1):

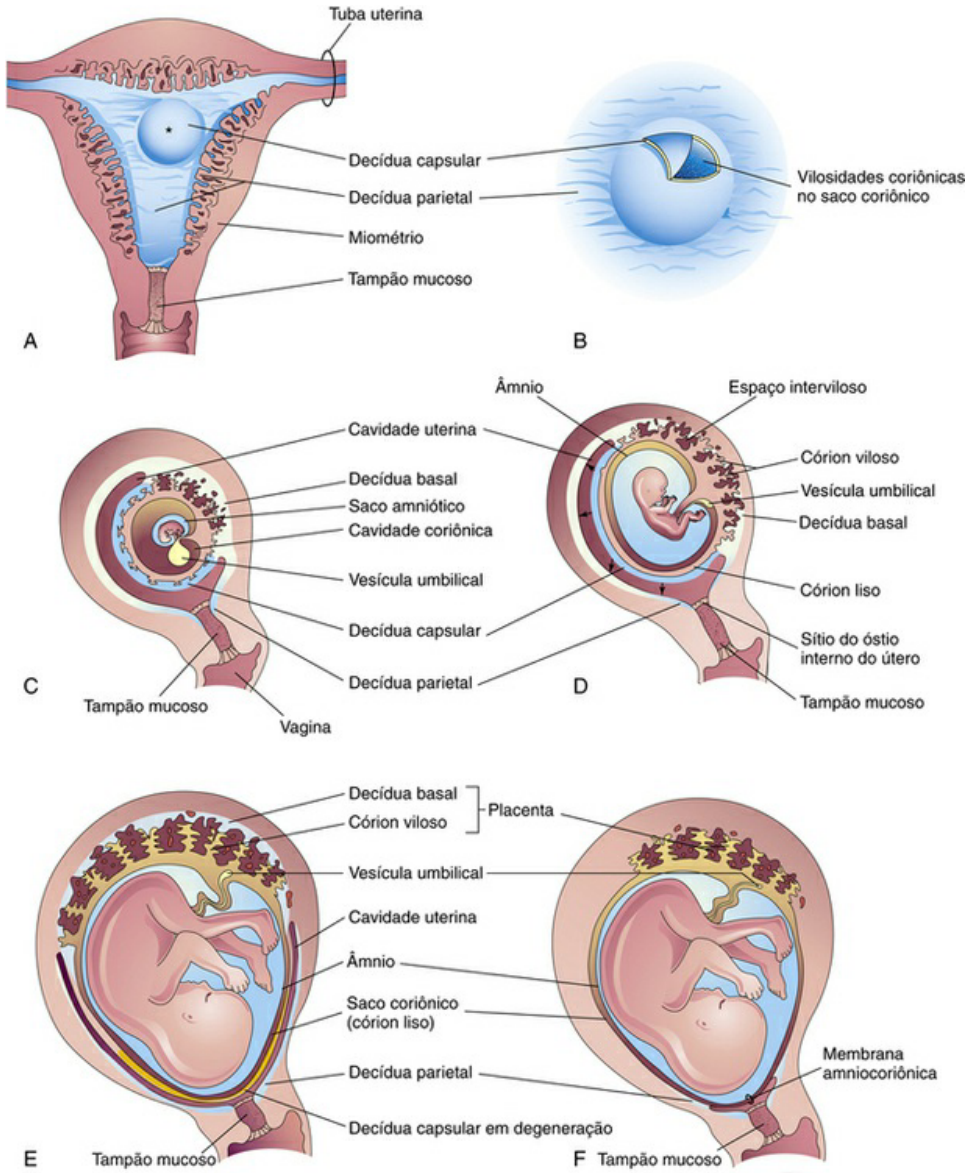


FIGURA 7-1 Desenvolvimento das membranas placentária e fetal. **A**, Secção frontal do útero mostrando elevação da decídua capsular pelo saco coriônico em expansão de um embrião de 4 semanas implantado no endométrio da parede posterior (*asterisco*). **B**, Representação aumentada do sítio de implantação. As vilosidades coriônicas foram expostas cortando-se uma abertura na decídua capsular. **C-F**, Secções sagitais do útero gravídico (gestacional) das semanas 5 a 22 mostrando as mudanças nas relações das membranas fetais em relação à decídua. Em **F**, o âmnio e o córion estão fusionados entre si e com a decídua parietal, obliterando por consequência a cavidade uterina. Observe em **D-F** que as vilosidades coriônicas persistem somente onde o córion está associado à decídua basal.

- Uma **parte fetal** que se desenvolve do saco coriônico, a membrana fetal mais externa.
- Uma **parte materna** que é derivada do endométrio, a membrana mucosa que compreende a camada interna da parede uterina.

A placenta e o cordão umbilical formam um sistema de transporte para substâncias que passam entre a mãe e o embrião/feto. Nutrientes e oxigênio passam do sangue materno através da placenta para o sangue embrionário/fetal, e os materiais residuais e o dióxido de carbono passam do sangue fetal através da placenta para o sangue materno. As *membranas placentária e fetal* realizam as seguintes funções e atividades: proteção, nutrição, respiração, excreção de produtos residuais e produção de hormônios. Pouco tempo após o nascimento, a placenta e as membranas são expelidas do útero.

Decídua

A decídua é o endométrio do útero em uma mulher grávida. Ela é a camada funcional do endométrio que se separa do restante do útero após o **parto** (nascimento da criança). As **três regiões da decídua** são chamadas de acordo com as suas relações com o sítio de implantação (Fig. 7-1):

- A **decídua basal** é a parte da decídua profunda ao **concepto** (embrião/feto e membranas), que forma a *parte*

materna da placenta.

- A **decídua capsular** é a parte superficial da decídua, que recobre o concepto.
- A **decídua parietal** representa as partes restantes da decídua.

Em resposta aos níveis aumentados de progesterona no sangue materno, as células do tecido conjuntivo da decídua aumentam de tamanho para formar as **células deciduais** de coloração pálida. Essas células aumentam de tamanho devido ao acúmulo de glicogênio e lipídio em seus **citoplasmas**.

As mudanças celulares e vasculares que ocorrem no endométrio assim que o blastocisto se implanta constituem a **reação decidual**. Muitas células deciduais degeneram próximo ao **saco coriônico** na região do **sinciciotrofoblasto** (camada externa sincicial do trofoblasto), e, junto com o sangue materno e com as s secreções uterinas, proporcionam uma rica fonte de nutrição ao embrião/feto. Também tem sido sugerido que essas células protegem o tecido materno da invasão descontrolada do sinciciotrofoblasto, e elas podem estar envolvidas na produção hormonal. *As regiões deciduais, claramente reconhecidas durante uma ultrassonografia, são importantes no diagnóstico inicial da gestação* (Capítulo 3, Fig. 3-7).

Desenvolvimento da Placenta

O desenvolvimento inicial é caracterizado pela rápida proliferação do trofoblasto e pelo desenvolvimento do saco coriônico e das vilosidades coriônicas (Capítulos 3 e 4). *Os genes homeobox (HLX e DLX3) expressos no trofoblasto e nos seus vasos sanguíneos regulam o desenvolvimento placentário*. Ao final da terceira semana, os arranjos anatômicos necessários às trocas fisiológicas entre a mãe e o embrião/feto são estabelecidos. Uma complexa **rede vascular** é estabelecida na placenta ao final da quarta semana, o que facilita as trocas materno-embrionárias de gases, nutrientes e produtos metabólicos residuais.

As **vilosidades coriônicas** cobrem o saco coriônico inteiro até o início da oitava semana (Figs. 7-2 e 7-3, e 7-1*C*). Com o crescimento do saco coriônico, as vilosidades associadas à decídua capsular tornam-se comprimidas, então, o seu suprimento sanguíneo é reduzido; logo, elas se degenerarão (Figs. 7-1*D* e 7-3*B*). Isso produz uma área relativamente avascular, o **córion liso**. Quando as vilosidades desaparecem, aquelas associadas à decídua basal rapidamente aumentam em número, ramificam-se e aumentam em tamanho. Isso forma a área espessa do saco coriônico, o **córion viloso** (córion frondoso).

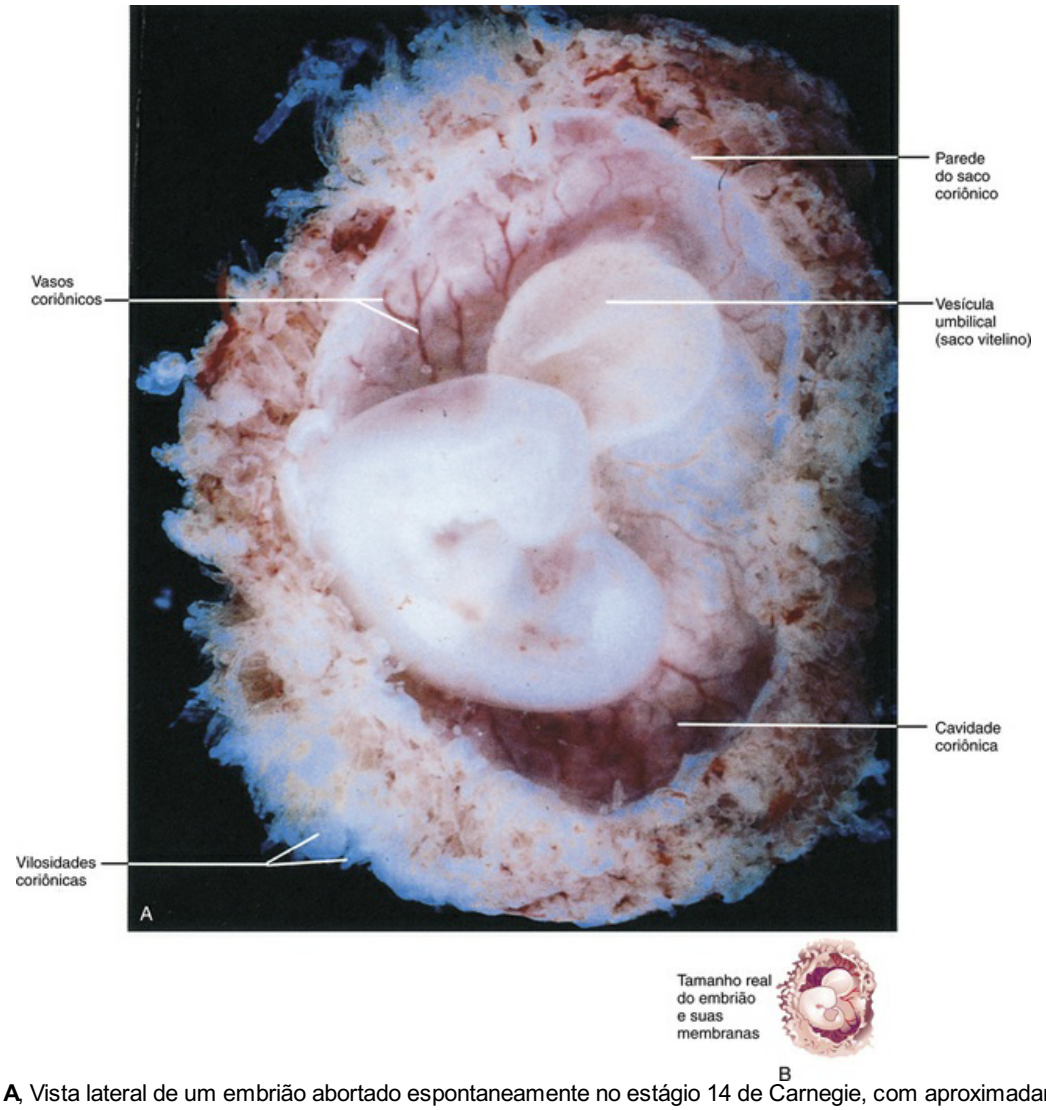


FIGURA7-2 **A**, Vista lateral de um embrião abortado espontaneamente no estágio 14 de Carnegie, com aproximadamente 32 dias. Os sacos coriônico e amniótico foram abertos para mostrar o embrião. Observe o grande tamanho da vesícula umbilical. **B**, O esquema mostra o tamanho real do embrião e de suas membranas (***A***, De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color atlas of clinical embryology,* ed 2, Philadelphia, 2000, Saunders.)

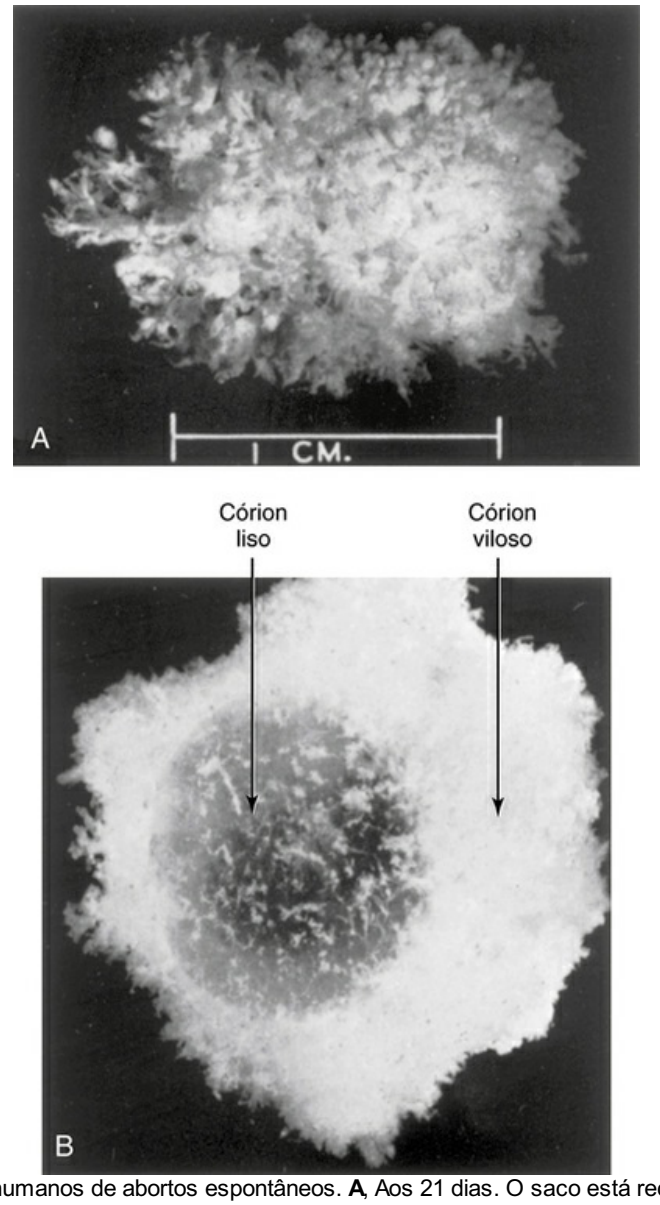


FIGURA7-3 Sacos coriônicos humanos de abortos espontâneos. **A**, Aos 21 dias. O saco está recoberto pelas vilosidades coriônicas (4x). **B**, Em 8 semanas. Algumas das vilosidades coriônicas degeneraram, levando à formação do córion liso. (De Potter EL, Craig JM: *Pathology of the fetus and the infant*, ed 3. Copyright 1975 by Year Book Medical Publishers, Chicago.)

Ultrassonografia do saco coriônico

O tamanho do saco coriônico é útil na determinação da idade gestacional do embrião/feto em pacientes com histórico menstrual incerto. O crescimento do saco coriônico é extremamente rápido entre as semanas 5 e 10. Modernos aparelhos de ultrassom, especialmente instrumentos equipados com transdutores endovaginais, permitem aos ultrassonografistas detectarem o saco coriônico quando ele possui um diâmetro mediano de 2 a 3 mm (Capítulo 3, Fig. 3-7). Os sacos coriônicos com esse diâmetro indicam que a idade gestacional é de 31 a 32 dias, que é aproximadamente 18 dias após a fecundação.

O útero, o saco coriônico e a placenta aumentam de tamanho conforme o embrião/feto cresce. O crescimento no tamanho e na espessura da placenta continua rapidamente até o feto ter aproximadamente 18 semanas de idade. A placenta completamente desenvolvida cobre 15% a 30% da decídua do endométrio do útero e pesa aproximadamente um sexto do peso do feto.

A placenta tem duas partes (Fig. 7-4 e Fig. 7-1*E* e *F*):

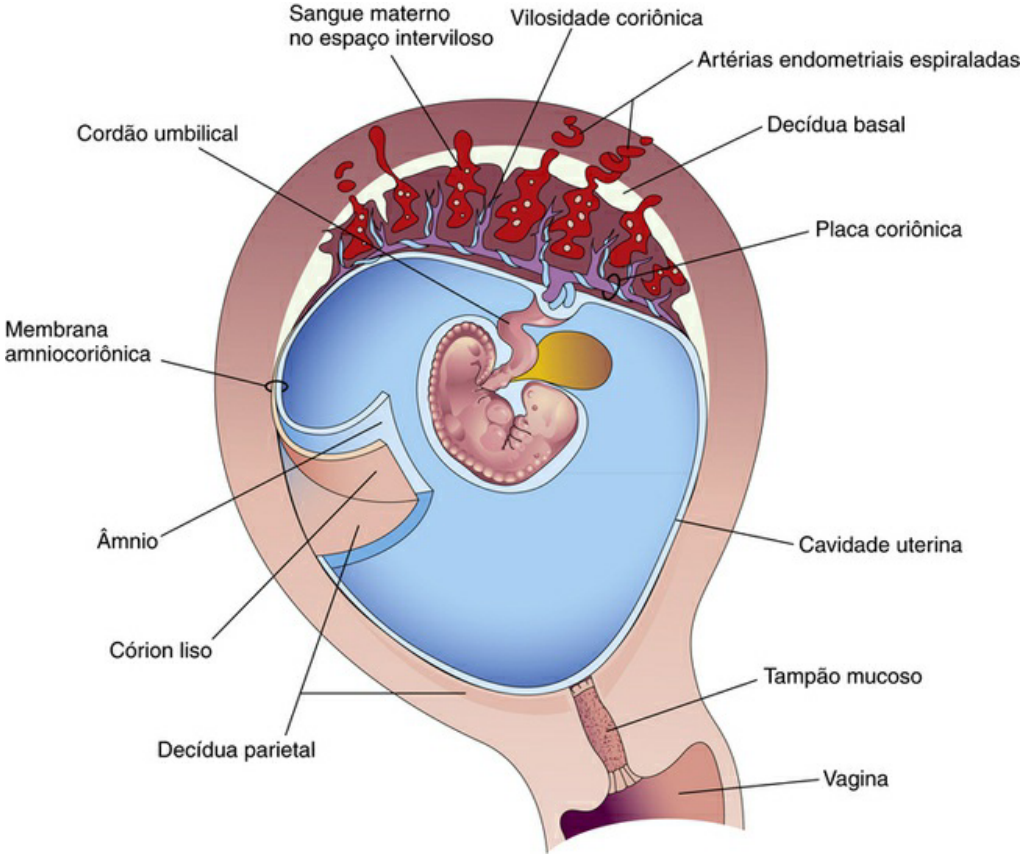


FIGURA7-4 Esquema de uma secção sagital de um útero de 4 semanas mostrando a relação das membranas fetais entre si, com a decídua e com o embrião. O âmnio e o córion liso foram cortados e refletidos para mostrar a relação entre eles e a decídua parietal.

- A **parte fetal** é formada pelo **córion viloso**. As vilosidades coriônicas que surgem do córion se projetam para o **espaço interviloso** que contém sangue materno (Fig. 7-1*D*).
- A **parte materna** é formada pela **decídua basal**, a parte da decídua relacionada ao componente fetal da placenta (Fig. 7-1*C-F*). Ao final do quarto mês, a decídua basal está quase totalmente substituída pela parte fetal da placenta.

A parte fetal está ligada à parte materna da placenta pela **capa citotrofoblástica**, a camada externa de células trofoblásticas na superfície maternal da placenta (Fig. 7-5). As vilosidades coriônicas ligam-se firmemente à decídua basal através da capa citotrofoblástica, que ancora o saco coriônico à decídua basal. As **artérias e veias endometriais** passam livremente por fendas na capa citotrofoblástica e entram no espaço interviloso.

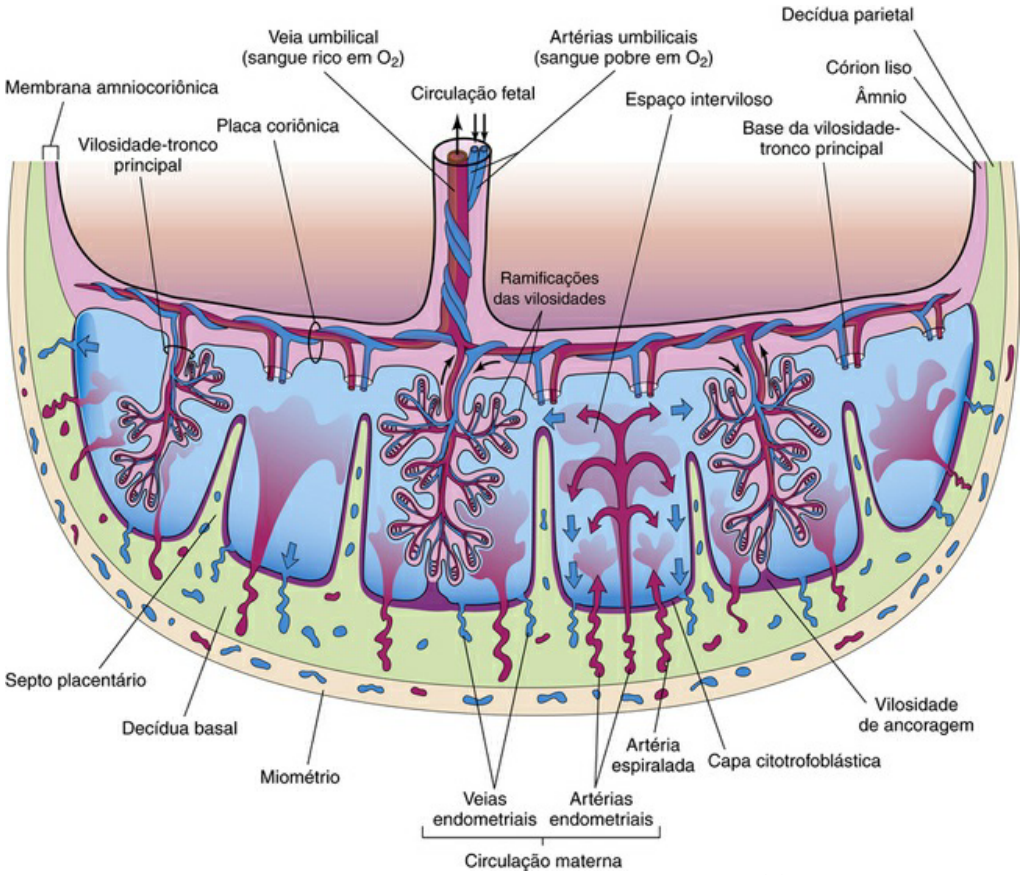


FIGURA7-5 Esquema de uma secção transversal de uma placenta a termo, mostrando (1) a relação do córion viloso (parte fetal da placenta) com a decídua basal (parte materna da placenta), (2) a circulação placentária fetal, e (3) a circulação placentária materna. O sangue materno flui em jatos das artérias espiraladas para os espaços intervilosos. Observe que as artérias umbilicais transportam sangue fetal pobremente oxigenado (mostrado em *azul*) para a placenta e que a veia umbilical transporta sangue oxigenado (mostrado em *vermelho*) para o feto. Observe que os cotilédones estão separados uns dos outros pelos septos placentários, projeções da decídua basal. Cada cotilédone consiste em duas ou mais vilosidades-tronco principais e várias ramificações das vilosidades. Nesse esquema, somente uma vilosidade-tronco é mostrada em cada cotilédone, mas as bases daquelas que foram removidas estão indicadas.

O formato da placenta é determinado pela área persistente das vilosidades coriônicas (Fig. 7-1F). Geralmente essa é uma área circular, que dá à placenta um **formato discoide** (formato de disco). Quando as vilosidades coriônicas invadem a decídua basal, tecido decidual é erodido para aumentar o tamanho do **espaço interviloso** (Fig. 7-4). Essa erosão produz várias áreas em formato de cunha na decídua, os **septos placentários**, que se projetam em direção à **placa coriônica**, a parte da parede coriônica relacionada à placenta (Fig. 7-5). Os septos dividem a parte fetal da placenta em áreas convexas irregulares, ou **cotilédones**. Cada cotilédone consiste em duas ou mais **vilosidades-tronco** e várias **ramificações das vilosidades** (Fig. 7-6*A* e Fig. 7-5). Ao final do quarto mês, a decídua basal está quase que totalmente substituída pelos cotilédones (Fig. 7-11). *A expressão dos genes quinase* (MAP2K1 *e* MAP2K2) *e do fator de transcrição Gcm1 (glial cells missing-1) nas células-tronco do trofoblasto regulam o processo de ramificação das vilosidades-tronco para formar a rede vascular na placenta.*

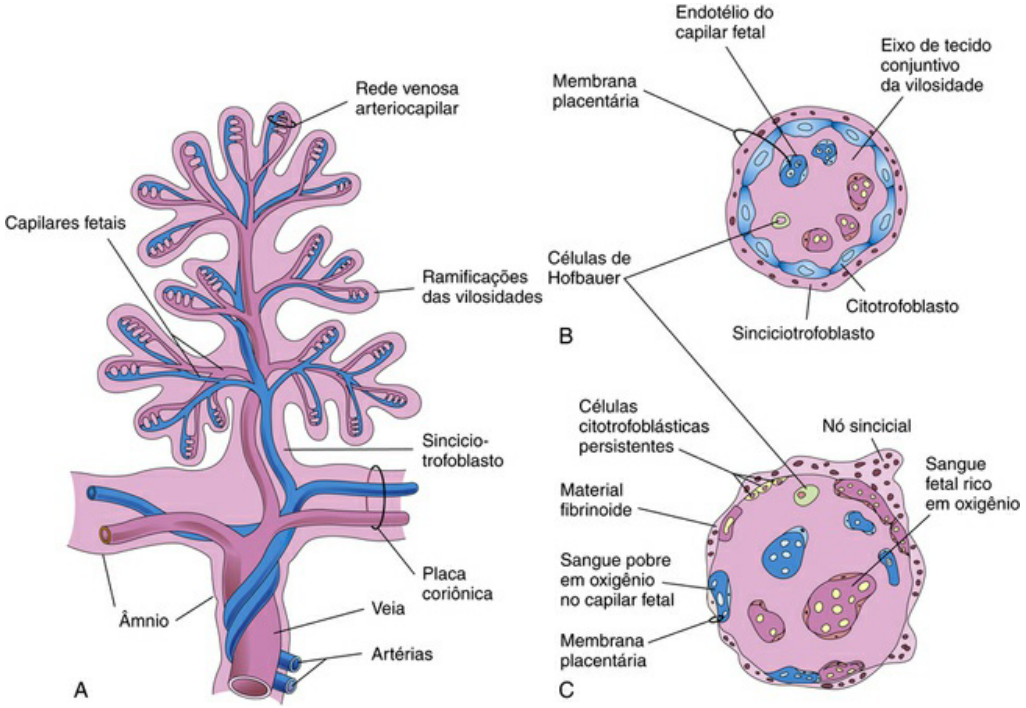


FIGURA 7-6 **A**, Esquema de uma vilosidade coriônica tronco mostrando seu sistema arteriocapilar-venoso. As artérias transportam sangue fetal pobremente oxigenado e produtos residuais do feto, enquanto as veias transportam sangue oxigenado e nutrientes para o feto. **B** e **C**, Esquemas de secções através de uma ramificação das vilosidades com 10 semanas e a termo, respectivamente. A membrana placentária, composta por tecidos extrafetais, separa o sangue materno no espaço interviloso do sangue fetal nos capilares nas vilosidades. Observe que a membrana placentária é muito delgada no feto a termo. As células de Hofbauer são consideradas células fagocíticas.

A **decídua capsular**, a camada da decídua sobrejacente ao **saco coriônico**, forma uma cápsula sobre a superfície externa do saco (Fig. 7-1*A-D*). Quando o concepto (embrião e membranas) aumenta em tamanho, a decídua capsular forma uma protuberância na cavidade uterina e torna-se bastante atenuada. Finalmente, a decídua capsular contacta e se fusiona à decídua parietal na parede oposta, obliterando lentamente a cavidade uterina (Fig. 7-1*E* e *F*). Entre as semanas 22 e 24, o suprimento sanguíneo reduzido para a decídua capsular leva à sua degeneração e ao seu desaparecimento.

Após o desaparecimento da decídua capsular, a parte lisa do **saco coriônico** (córion liso) fusiona-se à decídua parietal (Fig. 7-1*F*). Essa fusão pode ser separada e ocorre geralmente quando o sangue escapa do espaço interviloso (Fig. 7-4). A coleção de sangue (**hematoma**) empurra a membrana coriônica para longe da decídua parietal, restabelecendo, assim, o espaço potencial da cavidade uterina.

O **espaço interviloso da placenta**, que entre as semanas 8 e 10 contém sangue materno, é derivado das **lacunas** (pequenos espaços) que se desenvolvem no sinciciotrofoblasto durante a segunda semana de desenvolvimento (Capítulo 3, Fig. 3-2*A* e *B*). Esse grande espaço preenchido por sangue resulta da coalescência e do aumento de tamanho das **redes lacunares**. O espaço interviloso é dividido em compartimentos pelos septos placentários; contudo, existe livre comunicação entre os compartimentos devido aos septos não alcançarem a **placa coriônica** (Fig. 7-5).

O sangue materno entra no espaço interviloso a partir das **artérias endometriais espiraladas** na decídua basal (Figs. 7-4 e 7-5). As artérias espiraladas (vasos semelhantes a saca-rolhas) passam através de fendas na capa citotrofoblástica e descarregam o sangue no espaço interviloso. Esse grande espaço é drenado pelas **veias endometriais**, que também penetram na capa citotrofoblástica. Essas veias são encontradas por toda a superfície da decídua basal.

As **numerosas ramificações das vilosidades**, que se originam das **vilosidades-tronco**, são continuamente banhadas com o sangue materno que circula pelo **espaço interviloso** (Figs. 7-4 e 7-5). Nesse espaço, o sangue transporta oxigênio e materiais nutricionais que são necessários ao crescimento e ao desenvolvimento fetal. O sangue materno também contém resíduos fetais, dióxido de carbono, sais e produtos do metabolismo proteico.

O saco amniótico aumenta em tamanho mais rápido que o saco coriônico. Como um resultado, o âmnio e o córion liso fusionam-se para formar a **membrana amniocoriônica** (Figs. 7-4 e 7-5). Essa membrana composta fusiona-se à decídua capsular e, após o desaparecimento da última, adere à decídua parietal (Figs. 7-1*F*, 7-4 e 7-5). É a membrana amniocoriônica que se rompe durante o trabalho de parto. *A ruptura da membrana pré-termo*

(em menos de 37 semanas gestacionais) é o evento mais comum que leva ao trabalho de parto prematuro. A ruptura da membrana permite que o líquido amniótico escape através da vagina.

Circulação Placentária

As vilosidades coriônicas ramificadas da placenta proporcionam uma grande área de superfície onde materiais podem ser trocados através de uma **membrana placentária** muito delgada, interposta entre as circulações materna e fetal (Figs. 7-5 a 7-6). É através das ramificações das vilosidades, que se originam das vilosidades-tronco, que ocorre o principal meio de troca de material entre a mãe e o feto. As circulações fetal e materna estão separadas pela membrana placentária, que consiste em tecidos extrafetais (Fig. 7-7 e Fig. 7-6*B* e *C*).

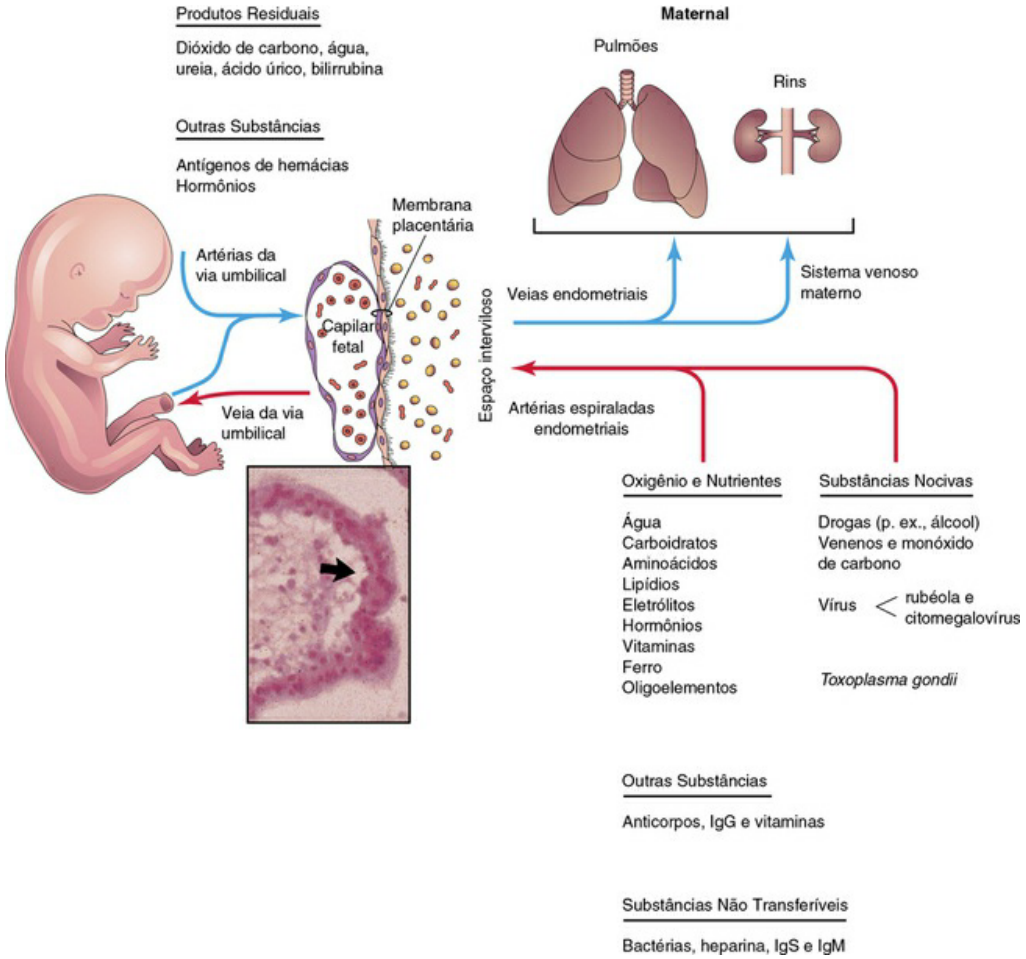


FIGURA 7-7 Ilustração diagramática de transferência através da membrana placentária. Os tecidos extrafetais, através dos quais ocorre o transporte de substâncias entre a mãe e o feto, constituem coletivamente a membrana placentária. *No detalhe*, Micrografia óptica da vilosidade coriônica mostrando um capilar fetal e a membrana placentária (*seta*).

Circulação Placentária Fetal

O sangue pobremente oxigenado passa através das **artérias umbilicais** para a placenta. No síitio de ligação do cordão umbilical à placenta, as artérias se dividem em várias **artérias coriônicas** dispostas radialmente que se ramificam livremente na **placa coriônica** antes de entrarem nas vilosidades coriônicas (Figs. 7-5 e 7-6). Os vasos sanguíneos formam um extenso **sistema arteriocapilar-venoso** dentro das vilosidades coriônicas (Fig. 7-6*A*), que traz o sangue fetal para extremamente perto do sangue materno (Fig. 7-7). Esse sistema proporciona uma grande área de superfície para a troca de produtos metabólicos e gasosos entre as correntes sanguíneas materna e fetal.

Normalmente, não existe mistura do sangue fetal com o materno; contudo, quantidades muito pequenas de sangue fetal podem entrar na circulação materna quando defeitos mínimos se desenvolvem na membrana placentária (Fig. 7-6*B* e *C*). O **sangue fetal bem oxigenado** nos capilares fetais passa para veias de paredes delgadas que seguem as artérias coriônicas ao sítio de ligação do cordão umbilical. Elas convergem aqui para

formarem a **veia umbilical** (Figs. 7-5 e 7-7). Esse grande vaso transporta sangue rico em oxigênio para o feto.

Circulação Placentária Materna

O sangue materno no espaço interviloso está temporariamente fora do sistema circulatório materno. Ele entra no espaço interviloso através de 80 a 100 artérias espiraladas endometriais na decídua basal. Essas artérias descarregam para o espaço interviloso através de fendas na capa citotrofoblástica (Fig. 7-5). O fluxo sanguíneo das artérias espiraladas é pulsátil.

O sangue que entra apresenta uma pressão consideravelmente mais alta que a do espaço interviloso e, consequentemente, o sangue é lançado em direção à **placa coriônica**, que forma o "teto" do espaço interviloso. Assim que a pressão se dissipa, o sangue flui lentamente pelas ramificações das vilosidades, permitindo uma troca de produtos metabólicos e gasosos com o sangue fetal. O sangue retorna pelas **veias endometriais** para a circulação fetal.

O bem-estar do embrião/feto depende mais da irrigação adequada das ramificações das vilosidades com sangue materno que de qualquer outro fator. Reduções da circulação uteroplacentária resultam em **hipóxia fetal** e em **restrição do crescimento intrauterino** (**RCIU**). Reduções severas da circulação podem resultar em morte do embrião/feto. O espaço interviloso da placenta madura contém aproximadamente 150 mL de sangue, que é reposto de três a quatro vezes por minuto.

Membrana Placentária

A **membrana placentária** é uma estrutura composta que consiste em tecidos extrafetais que separam o sangue materno do fetal. Até aproximadamente 20 semanas, a membrana placentária consiste em quatro camadas (Figs. 7-6 e 7-7): **sinciciotrofoblasto**, **citotrofoblasto**, **tecido conjuntivo das vilosidades** e **endotélio dos capilares fetais**. Após a vigésima semana, as trocas celulares ocorrem nas ramificações das vilosidades que formam ocitotrofoblasto, que em muitas vilosidades se tornam atenuados.

Células citotrofoblásticas finalmente desaparecem ao longo de grandes áreas das vilosidades, deixando somente as de sinciciotrofoblasto. Como resultado, a membrana placentária consiste em três camadas na maioria dos locais (Fig. 7-6*C*). Em algumas áreas, a membrana placentária torna-se marcadamente mais fina e atenuada. Nesses sítios, o sinciciotrofoblasto entra em contato direto com o endotélio dos capilares fetais para formar a **membrana placentária vasculosincicial**.

Algumas vezes a membrana placentária é chamada de **barreira placentária**; esse é um termo inapropriado porque existem somente umas poucas substâncias, endógenas ou exógenas, que são incapazes de passar através da membrana em quantidades detectáveis. A membrana placentária atua como uma barreira somente quando uma molécula é de certo tamanho, configuração e carga, como a **heparina** (um composto formado no fígado e nos pulmões e que inibe a coagulação sanguínea). Alguns metabólitos, toxinas e hormônios, embora presentes na circulação materna, não passam através da membrana placentária em concentrações suficientes para afetar o embrião/feto. A maioria das drogas e outras substâncias do plasma do sangue materno passa através da membrana placentária e entram no plasma sanguíneo fetal (Fig. 7-7). A superfície livre do **sinciciotrofoblasto** tem muitas microvilosidades que aumentam a área de superfície para trocas entre as circulações materna e fetal. À medida que a gestação avança, a membrana placentária torna-se progressivamente mais delgada, e o sangue em muitos capilares fetais fica extremamente próximo ao sangue materno no espaço interviloso (Figs. 7-6*C* e 7-7).

Durante o terceiro trimestre, numerosos núcleos no sinciciotrofoblasto se agregam para formarem protrusões multinucleadas, os **nós sinciciais** (Fig. 7-6*C*). Esses agregados se desprendem regularmente e são transportados do espaço interviloso para a circulação materna. Alguns nós se depositam nos capilares dos pulmões maternos, onde eles são rapidamente destruídos por ação de enzimas locais. Ao final da gestação, um **material fibrinoide** eosinofílico reforça as superfícies das vilosidades (Fig. 7-6*C*), o que parece reduzir a transferência placentária.

Funções da Placenta

A placenta tem várias funções principais:

- **Metabolismo** (p. ex., síntese do glicogênio).
- **Transporte** de gases e nutrientes.

- **Secreção endócrina** (p. ex., gonadotrofina coriônica humana [hCG]).
- **Proteção**.
- **Excreção** (produtos residuais fetais).

Essas atividades abrangentes são essenciais à manutenção da gestação e à promoção do desenvolvimento fetal normal.

Metabolismo Placentário

A placenta, particularmente durante a gestação inicial, sintetiza glicogênio, colesterol e ácidos graxos, que servem como fontes de nutrientes e energia para o embrião/feto. Várias das suas atividades metabólicas são indubitavelmente críticas para outras duas atividades placentárias principais (transporte e secreção endócrina).

Transferência Placentária

O transporte de substâncias, em ambas as direções, entre o sangue fetal e o materno é facilitado pela grande área de superfície da membrana placentária. Quase todos os materiais são transportados através dessa membrana por um dos quatro principais mecanismos de transportes que seguem: difusão simples, difusão facilitada, transporte ativo e pinocitose.

O **transporte passivo por difusão simples** é geralmente característico de substâncias que se movem de áreas de maior concentração para as de menor concentração até o equilíbrio ser estabelecido. Na **difusão facilitada**, há transporte através de gradientes elétricos. A difusão facilitada requer um transportador, mas não energia. Tais sistemas podem envolver moléculas carreadoras que temporariamente se combinam com as substâncias a serem transportadas. O **transporte ativo** é a passagem de íons ou moléculas através de uma membrana celular. A **pinocitose** é uma forma de **endocitose** (leva moléculas e outras substâncias para as células) na qual o material que está sendo engolfado é uma pequena quantidade de líquido extracelular. Esse método de transporte está normalmente restrito às grandes moléculas. Algumas proteínas são transferidas muito lentamente através da placenta por pinocitose.

Transferência de Gases

Oxigênio, dióxido de carbono e monóxido de carbono atravessam a membrana placentária por **difusão simples**. A interrupção do transporte de oxigênio por vários minutos põe em risco a sobrevivência do embrião/feto. *A membrana placentária assemelha-se à eficiência dos pulmões para as trocas gasosas*. A quantidade de oxigênio que chega ao feto é primariamente limitada ao fluxo, em vez de limitada à difusão; logo, a **hipóxia fetal** (decréscimo dos níveis de oxigênio) resulta primariamente de fatores que diminuem ou o fluxo sanguíneo uterino ou o fluxo sanguíneo embrionário/fetal. A **falência respiratória materna** (p. ex., devido à pneumonia) também reduzirá o transporte de oxigênio para o embrião/feto.

Outros mecanismos de transporte placentário

Existem três outros métodos de transferência através da membrana placentária. No primeiro método de transporte, as hemácias fetais passam para a circulação materna, particularmente durante o **parto** (nascimento da criança), através de espaços microscópicos na membrana placentária. Hemácias maternas marcadas também foram encontradas na circulação fetal. Consequentemente, as hemácias podem passar em ambas as direções através de defeitos muito pequenos na membrana placentária.

No segundo método de transporte, células atravessam a membrana placentária usando sua própria força, por exemplo, leucócitos maternos (células sanguíneas brancas), que estão envolvidas no combate a substâncias estranhas e doenças, e células do *Treponema pallidum*, o organismo que causa a sífilis.

No terceiro método de transporte, algumas bactérias e protozoários, tais como o *Toxoplasma gondii*, infectam a placenta criando lesões e então atravessam a membrana placentária através dos defeitos que foram criados.

Substâncias Nutricionais

Os nutrientes constituem a maioria das substâncias transferidas da mãe para o embrião/feto. *A água é rapidamente trocada por difusão simples* e em quantidades crescentes conforme o avanço da gestação. A **glicose** produzida pela mãe e pela placenta é rapidamente transferida para o embrião/feto por difusão facilitada (ativa)

mediada primariamente por um transportador de glicose 1 (GLUT-1), um carreador de glicose independente de insulina. O colesterol materno, os triglicerídeos e os fosfolipídios são transferidos. Embora exista transporte de ácidos graxos livres, a quantidade transferida parece ser relativamente pequena, com ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa; sendo o ácido graxo livre transportado em quantidades maiores.

Os **aminoácidos** são ativamente transportados através da membrana placentária e são essenciais para o crescimento fetal. Para a maioria dos aminoácidos, as concentrações plasmáticas no embrião/feto são maiores que na mãe. As **vitaminas** atravessam a membrana placentária e são essenciais para o desenvolvimento normal. As vitaminas hidrossolúveis atravessam a membrana placentária mais rapidamente que as vitaminas lipossolúveis.

Hormônios

Hormônios proteicos (p. ex., devido à pneumonia) não alcançam o embrião/feto em quantidades significativas, exceto a tiroxina e a tri-iodotironina por uma transferência lenta. Hormônios esteroides não conjugados atravessam a membrana placentária mais livremente. A testosterona e certas progestinas sintéticas atravessam a membrana placentária e podem causar masculinização dos fetos femininos (Capítulo 20, Fig. 20-41).

Eletrólitos

Os **eletrólitos** são trocados livremente através da membrana placentária em quantidades significativas, cada tipo em sua própria taxa. Quando mãe recebe líquidos intravenosos com eletrólitos, eles também passam para o embrião/feto e afetam os níveis de água e eletrólitos.

Anticorpos Maternos e Proteínas

O embrião/feto produz somente pequenas quantidades de anticorpos devido ao seu **sistema imunológico imaturo**. Alguma imunidade passiva é conferida ao feto pela transferência placentária de anticorpos maternos. As IgG gamaglobulinas são prontamente transportadas para o feto por *transcitose*. *Anticorpos maternos conferem imunidade fetal a algumas doenças tais como difteria, varíola e sarampo*; contudo, nenhuma imunidade é adquirida para **coqueluche** (tosse convulsiva) ou **varicela** (catapora). Uma proteína materna, a **transferrina**, atravessa a membrana placentária e carreia ferro para o embrião/feto. A superfície placentária contém receptores especiais para essa proteína.

Doença hemolítica do neonato

Pequenas quantidades de sangue fetal podem passar para o sangue materno através de interrupções microscópicas na membrana placentária. Se o feto for Rh positivo e a mãe Rh negativa, as células sanguíneas fetais podem estimular a formação de anticorpos anti-Rh pelo sistema imunológico da mãe. Esses anticorpos passam para o sangue fetal e levam à hemólise (destruição) das células sanguíneas fetais Rh positivas, icterícia e anemia no feto. Alguns fetos com a doença hemolítica do recém-nascido, ou eritroblastose fetal, falham em fazer um ajuste intrauterino satisfatório. Eles podem morrer a não ser que seja feito o parto precoce ou que sejam dadas transfusões intrauterinas, intraperitoneal ou intravenosa de células sanguíneas Rh negativas até depois do nascimento. A doença hemolítica do recém-nascido devido à incompatibilidade de Rh é relativamente incomum atualmente devido à imunoglobulina Rh (D) dada à mãe geralmente prevenir o desenvolvimento da doença no feto. Anemia fetal e a consequente hiperbilirrubinemia devido à incompatibilidade do grupo sanguíneo podem ainda ocorrer, porque elas podem ser devidas às diferenças em outros grupos sanguíneos antigênicos menores tais como o grupo Kell ou Duffy.

Produtos Residuais

A ureia (formada no fígado) e o ácido úrico passam através da membrana placentária por difusão simples. A bilirrubina conjugada (que é lipossolúvel) é facilmente transportada pela placenta para a rápida depuração.

Drogas e Metabólitos das Drogas

As drogas tomadas pela mãe podem afetar o embrião/feto diretamente ou indiretamente por interferir no metabolismo materno ou placentário. A quantidade de droga ou metabólito que chega à placenta é controlada pelo nível e pelo fluxo sanguíneo materno através da placenta. A maioria das drogas e os metabólitos das drogas

atravessam a placenta por difusão simples, com exceção daqueles com uma semelhança estrutural com os aminoácidos, tais como a metildopa e alguns antimetabólitos.

Algumas drogas causam defeitos congênitos importantes. O vício fetal de drogas pode ocorrer após o uso materno de drogas, tais como heroína, e 55% a 90% dos neonatos dessas mães experimentam a síndrome de abstinência neonatal. Os resultados do desenvolvimento dos humanos expostos a opioides no útero são complexos para avaliar, mas estudos em animais demonstraram que as consequências podem incluir mudanças somáticas (compreendendo função da adrenal), prejuízo da memória espacial de curta duração, e alteração do sistema opioide endógeno; o que pode aumentar o risco de vício.

A maior parte das drogas usadas para a condução do parto rapidamente atravessa a membrana placentária. Dependendo da dose e do tempo em relação ao parto (nascimento da criança), essas drogas podem causar depressão respiratória no neonato. Todos os sedativos e analgésicos afetam o feto em algum grau. **Agentes bloqueadores neuromusculares** dados à mãe durante a operação obstétrica atravessam a placenta em pequenas quantidades. **Anestésicos inalatórios** podem também atravessar a membrana placentária e afetar a respiração fetal se utilizados durante o parto.

Agentes Infecciosos

Citomegalovírus, vírus da rubéola, vírus coxsackie e vírus associados à varíola, varicela, sarampo, herpes e poliomielite podem passar através da membrana placentária e causar **infecção fetal**. Em alguns casos, tais como na **infecção pelo vírus da rubéola**, severos defeitos congênitos, tais como **catarata,** podem ser produzidos. **Micro-organismos**, tais como o *Treponema pallidum*, que causa a **sífilis**, e o *Toxoplasma gondii*, que causa a **toxoplasmose**, produzem mudanças destrutivas no encéfalo e nos olhos. Esses organismos microscópicos atravessam a membrana placentária, frequentemente causando **defeitos congênitos** e /ou morte do embrião/feto.

Síntese e Secreção Endócrinas Placentárias

Utilizando precursores derivados do feto e/ou da mãe, o sinciciotrofoblasto da placenta sintetiza hormônios proteicos e esteroides. *Os hormônios proteicos sintetizados pela placenta são*:

- Gonadotrofina coriônica humana (hCG).
- Somatomamotrofina coriônica humana (lactogênio placentário humano).
- Tirotrofina coriônica humana.
- Corticotrofina coriônica humana.

A glicoproteína **hCG**, semelhantemente ao hormônio luteinizante, é primeiramente secretada pelo sinciciotrofoblasto durante a segunda semana; a hCG mantém o corpo lúteo, impedindo o começo dos ciclos menstruais. A concentração de hCG no sangue materno e na urina aumenta ao máximo na oitava semana e então declina.

Os **hormônios esteroides** sintetizados pela placenta são a **progesterona** e os **estrógenos**. A progesterona pode ser encontrada na placenta em todos os estágios da gestação, indicando que a progesterona é essencial à manutenção da gravidez. A placenta forma a progesterona a partir do colesterol materno ou pregnenolona. *Os ovários de uma mulher grávida podem ser removidos após o primeiro trimestre* sem causar aborto porque a placenta assume a produção de progesterona do corpo lúteo. Os estrógenos também são produzidos em grandes quantidades pelo sinciciotrofoblasto.

A Placenta como um Aloenxerto*

A placenta pode ser considerada um aloenxerto (um enxerto transplantado entre indivíduos geneticamente diferentes) em relação à mãe. A parte fetal da placenta é um derivado do concepto, que herda tanto genes paternos quanto maternos. O que protege a placenta da rejeição pelo sistema imunológico da mãe? Essa questão representa um dos principais enigmas biológicos na natureza. O sinciciotrofoblasto das vilosidades coriônicas, embora exposto às células imunológicas maternas nos sinusoides sanguíneos, não possui antígenos de histocompatibilidade principal (MHC) e assim não evoca respostas de rejeição. Contudo, as células trofoblásticas extravilosas (EVT), que invadem a decídua uterina e a sua vasculatura (artérias espiraladas), expressam antígenos MHC classe I. Esses antígenos incluem o HLA-G, que, sendo não polimórfico (classe Ib), é pobremente reconhecido pelos linfócitos T como um aloantígeno, bem como o HLA-C, que, sendo polimórfico

(classe Ia), é reconhecido pelas células T. Além de evitar as células T, as células EVT podem também proteger a elas mesmas do ataque potencial dos linfócitos *natural killer* (NK) e dos prejuízos infligidos pela ativação do complemento.

Múltiplos mecanismos parecem existir para proteger a placenta:

- A expressão do HLA-G está restrita a alguns tecidos, incluindo as células placentárias EVT. Acredita-se que sua localização estratégica na placenta forneça um duplo papel imunoprotetor: o escape do reconhecimento da célula T devido à sua natureza não polimórfica e o reconhecimento pelos "receptores *killer* inibitórios" nas células NK, assim desligando sua função *killer*. A inadequação dessa hipótese é sugerida por várias observações: (1) indivíduos saudáveis mostrando perda bialélica de HLA-G1 foram identificados, indicando assim que o HLA-G não é essencial à sobrevivência fetoplacentária; (2) as células humanas EVT mostram-se vulneráveis à morte mediada pela célula NK; e (3) a hipótese não explica porque o HLA-C, um antígeno polimórfico, também expresso pelas células EVT, não evoca uma resposta de rejeição local. Devido a ambos, HLA-G e HLA-C, terem mostrado ter habilidade única para resistir à degradação pelo MHC classe I mediado pelo citomegalovírus humano, especula-se que uma localização seletiva desses dois antígenos na interface materno fetal possa ajudar a resistir a um ataque viral.
- A imunoproteção é fornecida localmente por certas moléculas imunossupressoras, tais como a prostaglandina E_2, o fator de crescimento transformador β (TGF-β) e a interleucina-10. A prostaglandina E2 derivada da decídua bloqueia a ativação das células T maternas, bem como as células NK locais. Na verdade, a função imunorregulatória das células deciduais é consistente com a sua genealogia. Foi mostrado que as células estromais endometriais uterinas, que se diferenciam em células deciduais durante a gestação, são derivadas das células progenitoras (tronco) que migram de órgãos hematopoiéticos tais como o fígado fetal e a medula óssea durante a ontogenia.
- A tolerância transitória do repertório da célula T maternal aos antígenos fetais MHC pode servir como um mecanismo de segurança para a imunoproteção placentária. Uma tolerância da célula B similar também foi relatada.
- Um tráfego de leucócitos maternos ativados para a placenta ou para o feto é evitado pela deleção dessas células, que é disparada por ligantes que induzem apoptose e que estão presentes no trofoblasto.
- Baseando-se na manipulação gênica em camundongos, mostrou-se que a presença das proteínas regulatórias do complemento (Crry no camundongo, proteína cofator de membrana ou CD46 no humano), que podem bloquear a ativação do terceiro componente do complemento (C3) na cascata do complemento, protegem a placenta da destruição mediada pelo complemento, que poderia acontecer por outro lado devido à ativação do C3 residual remanescente após a defesa contra patógenos. O nocaute do gene Crry resultou na morte de camundongo no útero devido a danos placentários mediados pelo complemento, que poderiam ser evitados pelo nocaute adicional do gene C3.
- Experimentos em camundongos revelaram que a presença da enzima indoleamina 2,3-desidrogenase nas células trofoblásticas foi crítica para a imunoproteção do concepto halogênico. Ela suprime respostas inflamatórias locais conduzidas pelas células T, incluindo a ativação do complemento. O tratamento de camundongos fêmeas gestantes com um inibidor de indoleamina 2,3-desoxigenase, o 1-metiltriptofano, levou à morte seletiva de conceptos halogênicos (mas não singênicos) devido à deposição massiva do complemento e à necrose hemorrágica na placenta.

A Placenta como uma Estrutura Semelhante a um Tumor Invasivo

A placenta em muitas espécies, incluindo os humanos, é uma **estrutura semelhante a um tumor** altamente invasivo que invade o útero para chegar ao seu suprimento sanguíneo e estabelecer uma troca adequada de moléculas chaves entre a mãe e o embrião/feto. O que protege o útero da superinvasão placentária? Após o desenvolvimento das vilosidades coriônicas, a função invasiva da placenta é proporcionada pelo subconjunto de células citotrofoblásticas (células EVT), que são produzidas pela proliferação e diferenciação das células-tronco localizadas na camada citotrofoblástica de certas vilosidades coriônicas, as **vilosidades de ancoragem** (Fig. 7-5). Elas se desprendem das margens das vilosidades e migram como colunas celulares para invadir a decídua na qual se reorganizam como subconjuntos distintos: uma camada celular quase contínua (**capa citotrofoblástica**) que separa a decídua dos sinusoides maternos sanguíneos; células dispersas dentro da decídua (trofoblasto intersticial); células placentárias multinucleadas gigantes produzidas pela fusão das células EVT; e trofoblasto endovascular, que invade e remodela as artérias uteroplacentárias (espiraladas) dentro do endométrio e em

uma parte do miométrio. O remodelamento arterial ótimo (perda da túnica média e substituição do endotélio pelas células EVT) permite uma perfusão placentária estável e livre pelo sangue materno devido à presença de moléculas vasoativas. A invasão inadequada de células EVT leva a uma pobre perfusão placentária e constitui a patogênese da **pré-eclâmpsia** (a principal desordem hipertensiva associada à gravidez na mãe) e certas formas de RCIU fetais, enquanto a invasão excessiva é uma marca das **neoplasias trofoblásticas gestacionais** e **coriocarcinomas**.

Células-tronco trofoblásticas têm sido propagadas com sucesso da placenta de murinos (camundongos), mas não da placenta humana. Contudo, células EVT humanas normais têm sido propagadas com sucesso nas placentas humanas do primeiro trimestre. Usando essas células para experimentos funcionais *in vitro*, mostrou-se que os mecanismos moleculares responsáveis pela sua invasividade são idênticos aos das células cancerígenas, onde a sua proliferação, migração e invasividade são estritamente reguladas *in situ* por uma variedade de moléculas produzidas localmente: fatores de crescimento, proteínas ligadas a fatores de crescimento, proteoglicanos e componentes de matriz extracelular. Numerosos fatores de crescimento, tais como o fator de crescimento epidérmico, o TGF-α, a anfirregulina, o fator estimulador de colônia 1, o fator de crescimento endotelial vascular e o fator de crescimento placentário, mostraram estimular a proliferação das células EVT sem afetar a sua migração ou a sua invasividade, enquanto o fator de crescimento semelhante à insulina II e uma proteína ligante ao fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBP-1) mostraram estimular a migração e a invasividade das células EVT sem afetar a sua proliferação. O TGF-β, primeiramente produzido pela decídua, mostrou-se ser a chave controle da proliferação, da migração e da invasividade das células EVT, ao passo que as células do câncer trofoblástico (coriocarcinoma) mostraram-se ser resistentes a sinais inibitórios do TGF-β. *Assim, parece que a decídua exerce um papel duplo na homeostase uteroplacentária, fornecendo imunoproteção à placenta e também proteção ao útero da superinvasão placentária*.

Pré-eclâmpsia

A pré-eclâmpsia (pressão sanguínea alta) é uma doença grave que pode ocorrer durante a gestação, geralmente após a vigésima semana gestacional. **Hipertensão materna**, **proteinúria** (quantidades anormais de proteína na urina) e **edema** (excesso de líquido aquoso) são características essenciais dessa condição. A pré-eclâmpsia pode levar à **eclâmpsia** (uma ou mais convulsões), que resulta em aborto espontâneo e morte materna. A causa da pré-eclâmpsia é incerta, mas estudos recentes implicaram o **sistema renina-angiotensina** no desenvolvimento de pressão alta e de edema. Na eclâmpsia, infartos placentários extensivos estão presentes e reduzem a circulação uteroplacentária. Isso pode levar à má nutrição fetal, à restrição do crescimento fetal, ao aborto espontâneo ou à morte fetal.

Crescimento Uterino durante a Gestação

O útero de uma mulher não gestante está localizado na pelve (Fig. 7-8*A*). Para acomodar o concepto em crescimento (embrião e membranas), o útero aumenta em tamanho. Ele também aumenta em peso, e suas paredes tornam-se mais finas (Fig. 7-8*B* e *C*). Durante o primeiro trimestre, o útero se move para fora da pelve, e em 20 semanas, ele alcança o nível do umbigo. Entre as semanas 28 e 30, o útero alcança a região epigástrica, a área entre o processo xifoide do esterno e do umbigo. O aumento em tamanho do útero resulta em grande parte da **hipertrofia** (aumento de tamanho) das fibras musculares lisas preexistentes e parcialmente do desenvolvimento de novas fibras.

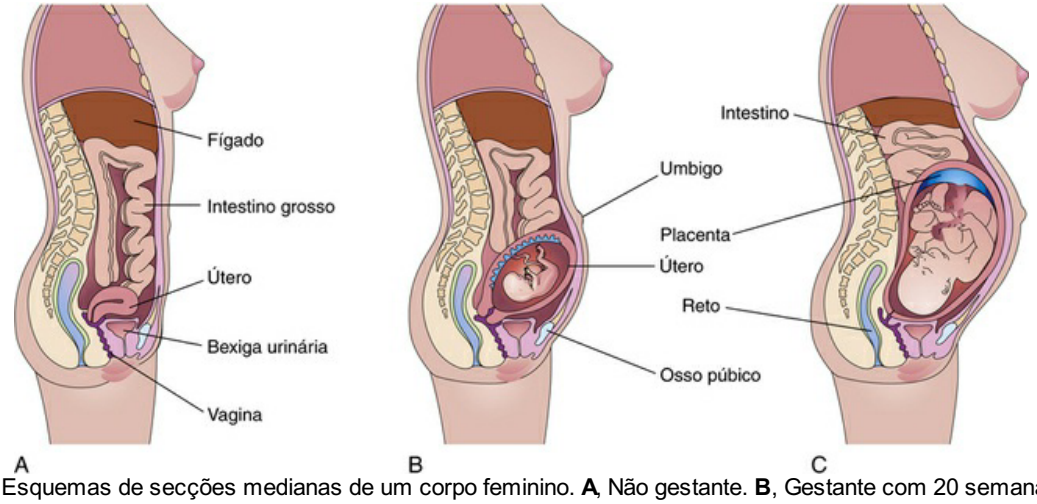


FIGURA7-8 Esquemas de secções medianas de um corpo feminino. **A**, Não gestante. **B**, Gestante com 20 semanas. **C**, Gestante com 30 semanas. Observe que com o crescimento do concepto, o útero aumenta em tamanho para acomodar o rápido crescimento fetal. Com 20 semanas, o útero e o feto atingem o nível do umbigo, e com 30 semanas eles alcançam a região epigástrica. As vísceras abdominais da mãe são deslocadas e comprimidas e a pele e a musculatura da sua parede abdominal anterior são esticadas.

Parto

O **parto** é o processo durante o qual o feto, a placenta e as membranas fetais são expelidos do trato genital da mãe (Fig. 7-9*A-E*). O **trabalho de parto** é a sequência de **contrações uterinas** involuntárias, que resultam na dilatação do colo uterino e na expulsão do feto e da placenta do útero (Fig. 7-9*F-H*). Os fatores que disparam o trabalho de parto não são completamente entendidos; contudo, vários hormônios estão relacionados às contrações iniciais.

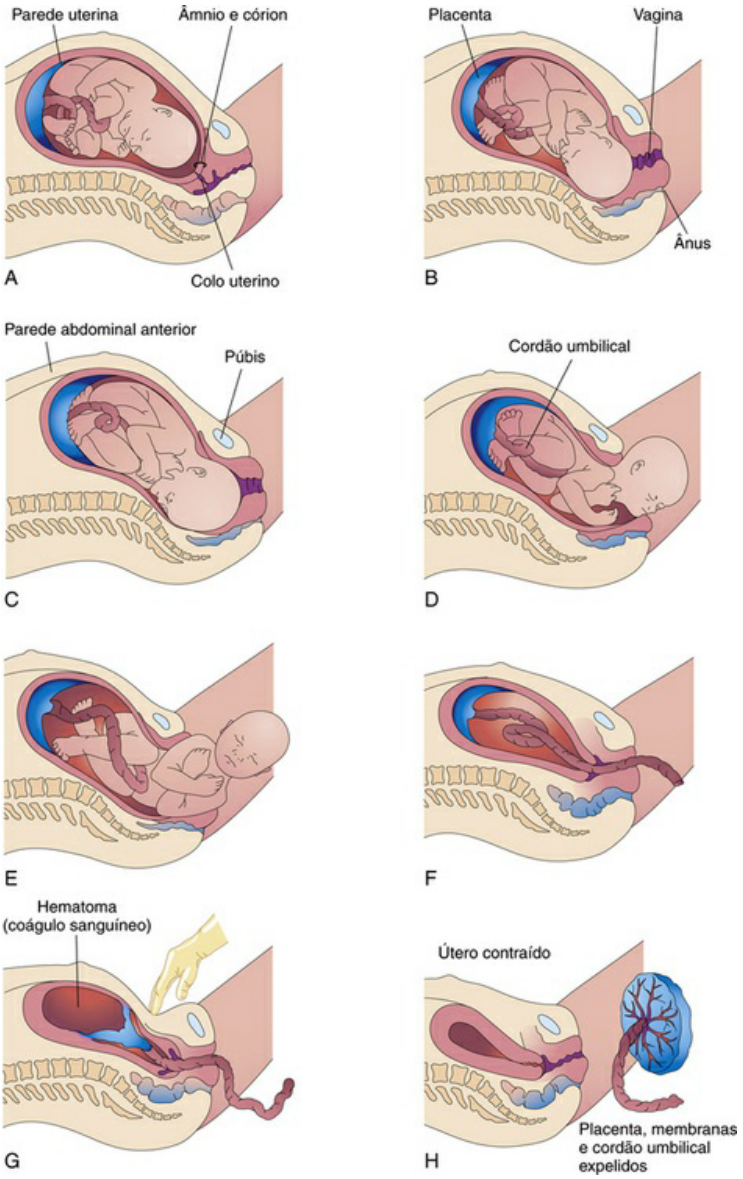


FIGURA 7-9 Esquema ilustrando o parto (nascimento). **A** e **B**, O colo está dilatado durante o primeiro estágio do trabalho de parto. **C-E**, O feto está passando através do colo e da vagina durante o segundo estágio do trabalho de parto. **F** e **G**, Como o útero se contrai durante o terceiro estágio do trabalho de parto, a placenta se dobra e se afasta da parede uterina. A separação da placenta resulta em sangramento e formação de um grande hematoma (massa de sangue). A pressão sobre o abdome facilita a separação placentária. **H**, A placenta é expelida e o útero se contrai.

O **hipotálamo fetal** secreta **hormônio liberador de corticotrofina**, que estimula a **hipófise** anterior (adeno-hipófise) a produzir **adrenocorticotrofina**. Esse hormônio leva à secreção de **cortisol** pelo córtex da suprarrenal (adrenal), que está envolvido na síntese dos **estrogênios** que são formados nos ovários, na placenta, nos testículos e, possivelmente, no córtex da adrenal.

As **contrações peristálticas** da musculatura lisa uterina são promovidas pela **oxitocina**, um hormônio liberado pela neuro-hipófise. Esse hormônio é administrado clinicamente quando é necessária a indução do trabalho de parto. A oxitocina também estimula a liberação de **prostaglandinas** (promotores de contrações uterinas) da decídua, aumentando a contratilidade do miométrio pela sensibilização das células do miométrio à oxitocina.

Os **estrogênios** (hormônios sexuais) também aumentam a atividade contrátil do miométrio e estimulam a liberação de oxitocina e prostaglandinas. Estudos feitos em ovelhas e em primatas não humanos mostram que a duração da gestação e o processo de nascimento estão sob controle direto do feto.

Estágios do Trabalho de Parto

O trabalho de parto é um processo contínuo; contudo, para propósitos clínicos, ele é geralmente dividido em três estágios:

- A **dilatação** começa com a dilatação progressiva do colo (Fig. 7-9*A* e *B*) e termina quando a cérvix está completamente dilatada. Durante esse **primeiro estágio**, contrações uterinas dolorosas regulares ocorrem

em intervalos menores que 10 minutos. A média de duração do primeiro estágio é aproximadamente 12 horas para a primeira gravidez (**primípara**) e aproximadamente 7 horas para as mulheres que já tiveram um bebê previamente (**multíparas**).

- A **expulsão** começa quando o colo está completamente dilatado e termina com a saída do bebê (Figs. 7-10 e 7-9*C-E*). Durante o **segundo estágio do trabalho de parto**, o feto desce pelo colo e pela vagina. Quando o feto está fora da mãe, ele é chamado de **neonato**. A média de duração do segundo estágio é de 50 minutos para as primíparas e 20 minutos para as multíparas.

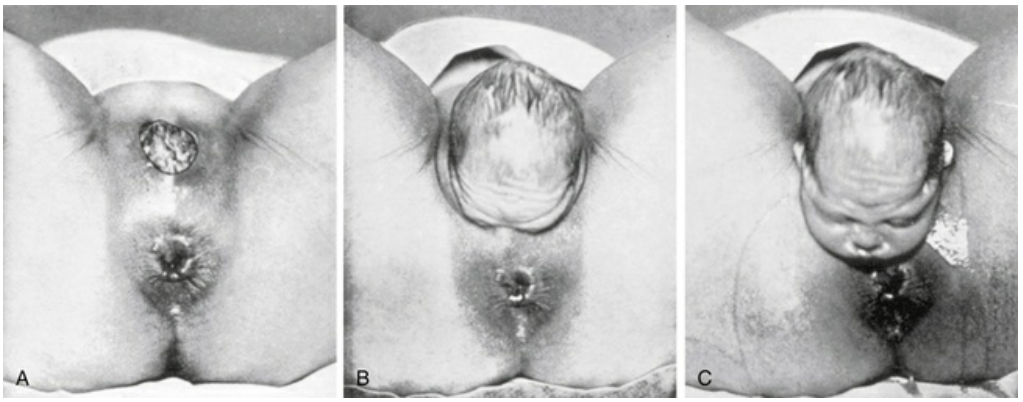


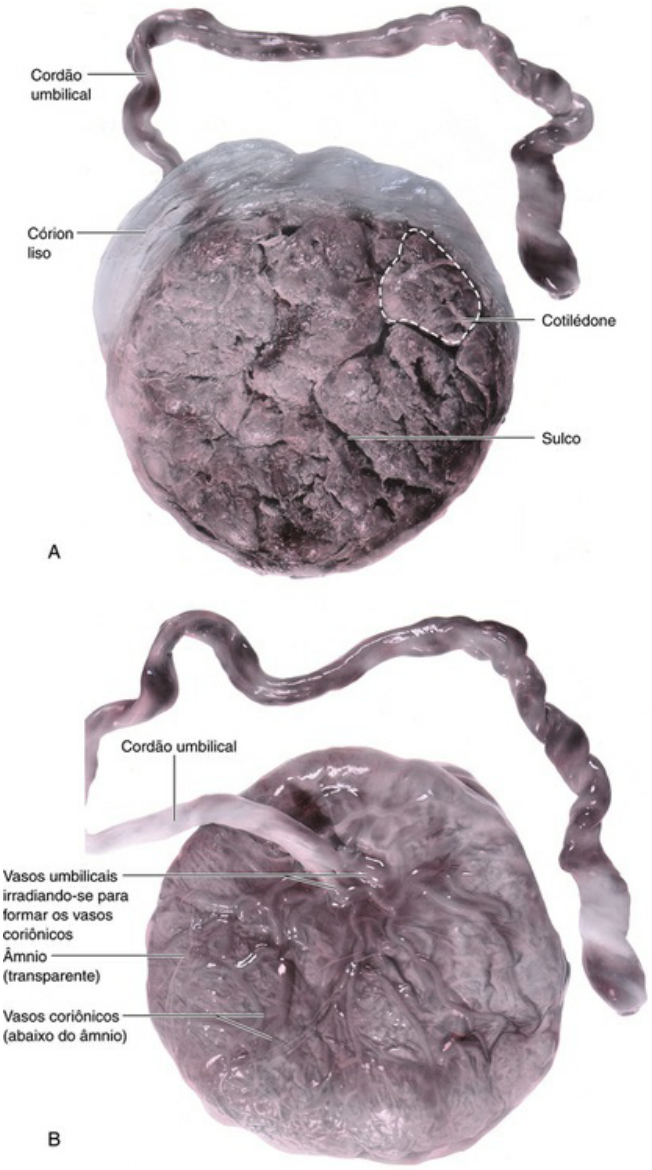
FIGURA 7-10 Saída da cabeça do feto durante o segundo estágio do trabalho de parto. **A**, A coroa da cabeça do feto distende o períneo da mãe. **B**, O períneo desliza sobre a cabeça e a face. **C**, A cabeça está exposta, subsequentemente, o corpo do feto é expelido. (De Greenhill JB, Friedman EA: *Biological principles and moderm practice of obstretics,* Philadelphia, 1974, Saunders.)

- O **estágio placentário** começa assim que o bebê nasce e termina com a expulsão da placenta e das membranas. A duração desse **terceiro estágio do trabalho de parto** é de 15 minutos em aproximadamente 90% das gestações. Uma **placenta retida** é aquela que não é expelida em 60 minutos após o nascimento.

A retração uterina reduz a área de adesão placentária (Fig. 7-9*G*). Um **hematoma** (massa de sangue extravasado localizada) logo se forma ao fundo da placenta e a separa da parede uterina. A placenta e as membranas fetais são expelidas através do canal vaginal. A placenta se separa na camada esponjosa da decídua basal. Após o nascimento do feto, o útero continua a se contrair (Fig. 7-9*H*). As **contrações do miométrio** do útero constringem as artérias espiraladas que fornecem sangue ao espaço interviloso (Fig. 7-5). Essas contrações previnem o sangramento excessivo do útero.

Placenta e Membranas Fetais após o Nascimento

A **placenta** geralmente tem uma forma discoide, com um diâmetro de 15 a 20 cm e uma espessura de 2 a 3 cm (Fig. 7-11). Ela pesa de 500 a 600 g, que é aproximadamente um sexto do peso médio fetal. As margens da placenta são contínuas com os sacos amniótico e coriônico rompidos (Fig. 7-11*C*).


Cordão umbilical
Córion liso
Cotilédone
Sulco
A
Cordão umbilical
Vasos umbilicais irradiando-se para formar os vasos coriônicos
Âmnio (transparente)
Vasos coriônicos (abaixo do âmnio)
B

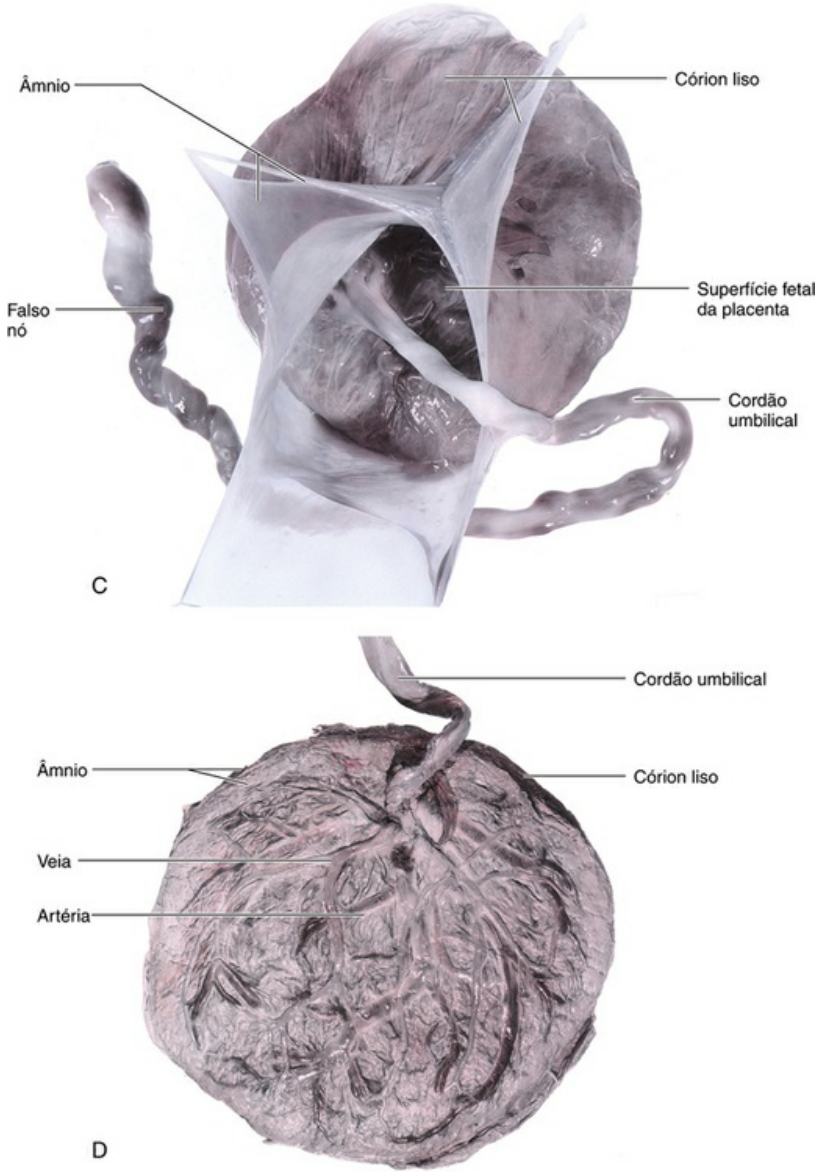


FIGURA 7-11 Placentas e membranas fetais após o nascimento, aproximadamente um terço do tamanho real. **A**, Superfície materna mostrando os cotilédones e os sulcos ao seu redor. Cada cotilédone consiste em um número de vilosidades-tronco principais com suas várias ramificações das vilosidades. Os sulcos eram ocupados pelos septos placentários quando as partes materna e fetal da placenta estavam juntas (Fig. 7-5). **B**, Superfície fetal mostrando vasos sanguíneos percorrendo a placa coriônica profundamente ao âmnio e convergindo para formar os vasos umbilicais ao nível da junção do cordão umbilical.**C**, O âmnio e o córion liso estão arranjados para mostrar que eles estão fusionados e contínuos com as margens da placenta. **D**, Placenta com uma inserção marginal do cordão. (De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color atlas of clinical embryology,* ed 2, Philadelphia, 2000, Saunders.)

Quando as vilosidades coriônicas persistem sobre toda a superfície do saco coriônico (uma ocorrência incomum), uma delgada camada de placenta adere a uma grande área do útero. Esse tipo de placenta é uma **placenta membranosa** (placenta membranácea). Quando as vilosidades persistem em outro lugar, algumas variações ocorrem na forma placentária: **placenta acessória** (Fig. 7-12), **placenta bidiscoide** e **placenta em forma de ferradura**. Embora existam variações no tamanho e na forma da placenta, a maioria delas é de pequeno significado clínico ou fisiológico.

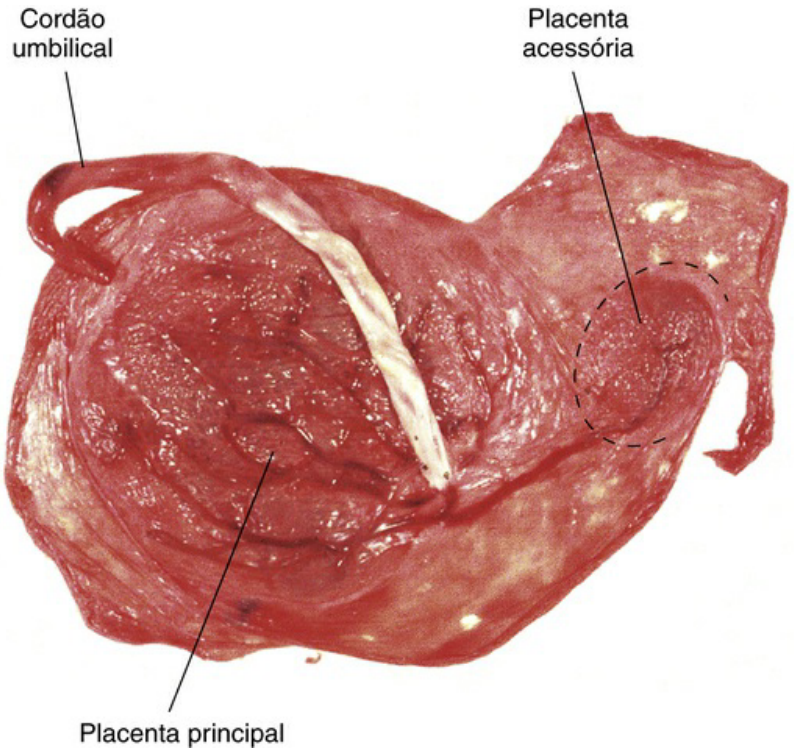


FIGURA 7-12 Uma placenta a termo e uma placenta acessória. A placenta acessória desenvolveu-se a partir de vilosidades coriônicas que persistiram em uma distância pequena da placenta principal.

Superfície Materna da Placenta

A aparência em paralelepípedos característica da superfície materna é produzida por áreas vilosas ligeiramente protuberantes, ou **cotilédones**, que estão separados por sulcos que foram anteriormente ocupados pelos septos placentários (Fig. 7-5 e 7-11*A*). A superfície dos cotilédones é coberta por finas tiras acinzentadas da decídua basal que se separaram da parede uterina quando a placenta é descolada. A maior parte da decídua é temporariamente retida no útero e é perdida com o sangramento uterino após o nascimento do feto.

O exame pré-natal da placenta por ultrassonografia ou por imagem de ressonância magnética (Fig. 7-13), ou pós-natalmente por estudo anatômico e microscópico, pode fornecer informação clínica sobre as causas de RCIU, de disfunção placentária, de sofrimento fetal e morte e de doenças neonatais. Estudos placentários também podem determinar se a placenta expelida está completa. A retenção de um cotilédone, **placenta acessória**, no útero, pode causar hemorragia uterina severa (Fig. 7-12).

FIGURA 7-13 Imagem sagital de ressonância magnética da pelve de uma mulher grávida. A coluna vertebral e a pelve da mãe são visíveis, assim como o encéfalo fetal, os membros e a placenta (P).

Coriocarcinoma gestacional

A proliferação anormal do trofoblasto resulta em **doença trofoblástica gestacional**, um espectro de lesões que incluem tumores altamente malignos. As células invadem a decídua basal, penetram em seus vasos sanguíneos e linfáticos e podem metastizar (espalharem) para os pulmões maternos, medula óssea, fígado e outros órgãos. *Os coriocarcinomas gestacionais são altamente sensíveis à quimioterapia e a cura é geralmente alcançada.*

Superfície Fetal da Placenta

O cordão umbilical geralmente adere à superfície fetal da placenta e o seu epitélio é contínuo ao âmnio, aderindo à superfície fetal (Figs. 7-5 e 7-11*B*). A superfície fetal de uma placenta recém-expelida é lisa e brilhante porque é recoberta pelo âmnio. Os vasos coriônicos que irradiam para e do cordão umbilical são claramente visíveis através do âmnio transparente. Os vasos umbilicais ramificam-se sobre a superfície fetal para formar os **vasos coriônicos**, que entram nas vilosidades coriônicas e formam o **sistema venoso arteriocapilar** (Fig. 7-6*A*).

Anormalidades placentárias

A aderência anormal das vilosidades coriônicas ao miométrio é chamada **placenta acreta** (Fig. 7-14). Quando as vilosidades coriônicas penetram toda a espessura do **miométrio** (camada muscular do útero) para ou através do perimétrio (cobertura peritoneal), a anormalidade é chamada **placenta percreta**. *O sangramento no terceiro trimestre é o sinal presente comum dessa anormalidade placentária*. A maioria das mulheres com placenta acreta tem gestação e trabalho de parto normais. Após o nascimento, a placenta não se separa da parede uterina e as tentativas de removê-la podem causar uma hemorragia que é difícil de controlar.

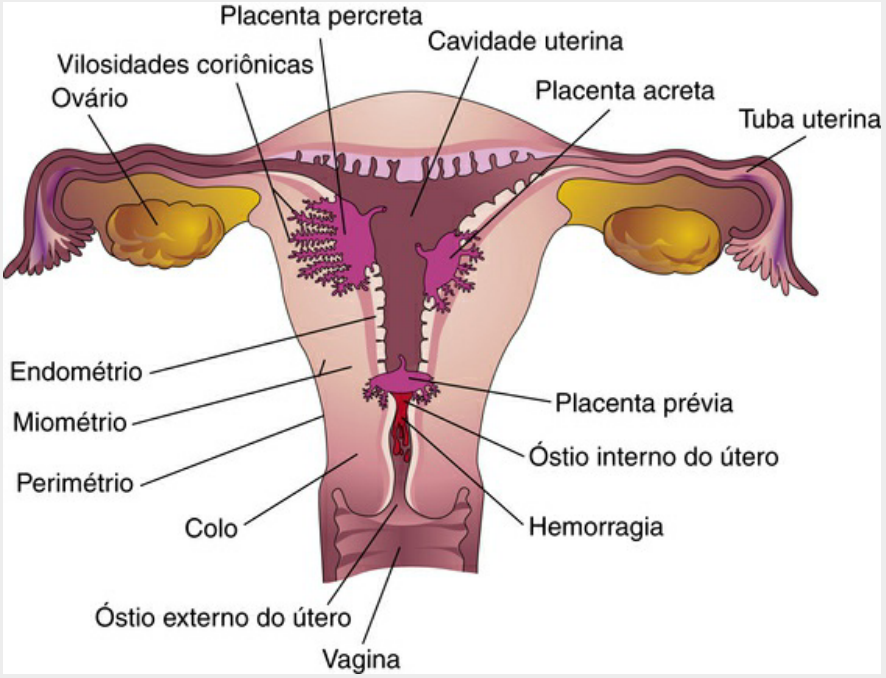


FIGURA 7-14 Anormalidades placentárias. Na placenta acreta existe uma aderência anormal da placenta ao miométrio. Na placenta percreta, a placenta penetra toda a espessura do miométrio. Nesse exemplo de placenta prévia, a placenta se sobrepõe ao óstio interno do útero e bloqueia o colo.

Quando o blastocisto se implanta próximo ou sobre o óstio interno do útero, a anormalidade é chamada **placenta prévia** (Fig. 7-14). O sangramento na gestação tardia pode resultar dessa anormalidade placentária. O feto tem que ser removido por cesariana quando a placenta obstrui completamente o óstio uterino interno. O exame ultrassonográfico da placenta é de grande valor para o diagnóstico clínico das anormalidades placentárias.

Cordão Umbilical

A adesão do cordão umbilical à placenta é geralmente próxima ao centro da superfície fetal (Fig. 7-11*B*), mas ele pode aderir em qualquer ponto (a inserção do cordão umbilical próxima à margem da placenta produz uma **placenta em formato de raquete**) (Fig. 7-11*D*). A adesão do cordão às membranas fetais é chamada de **inserção vilamentosa do cordão** (Fig. 7-15).

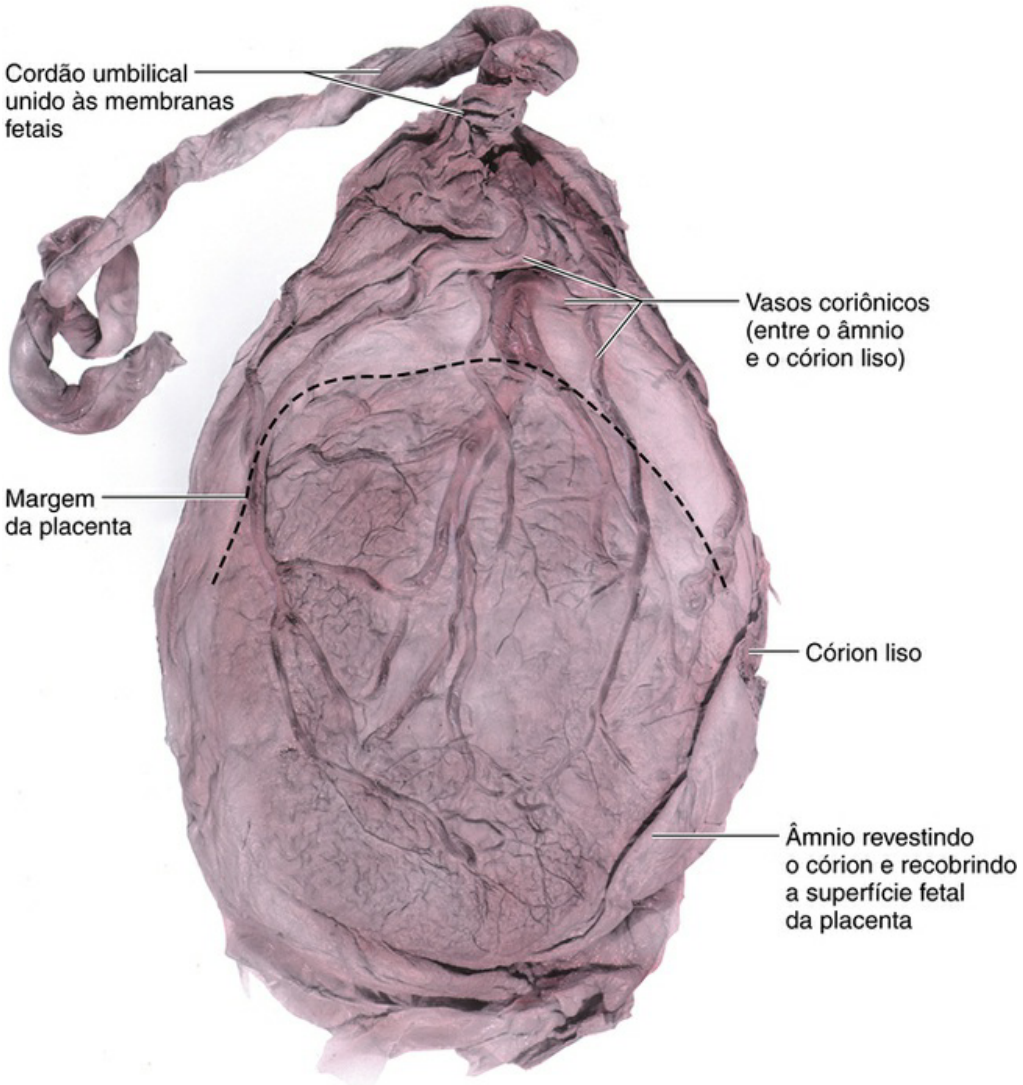


FIGURA 7-15 Uma placenta com inserção velamentosa do cordão umbilical. O cordão está unido às membranas, não à placenta. Os vasos umbilicais deixam o cordão e seguem por entre o âmnio e o córion antes de se espalharem pela placenta. Os vasos são facilmente rompidos nessa localização, especialmente quando eles cruzam o segmento uterino inferior; essa condição é chamada *vasa previa*. Se os vasos romperem antes do nascimento, o feto perde sangue e pode estar próximo à exsanguinação quando nascer. (De Moore KL, Persud TVN, Shiota K: *Color atlas of clinical embryology*, ed 2, Philadelphia, 2000, Saunders.)

A **ultrassonografia com Doppler** pode ser usada para diagnóstico pré-natal da posição de anormalidades posicionais e estruturais do cordão umbilical e de seus vasos, bem como do fluxo sanguíneo. O cordão geralmente possui de 1 a 2 cm de diâmetro e de 30 a 90 cm de comprimento (média de 55cm). *Cordões excessivamente longos ou curtos são incomuns. Cordões longos têm uma tendência ao prolapso e/ou a enrolar-se ao redor do feto* (Fig. 7-19*B*). O reconhecimento imediato do prolapso do cordão é importante porque o cordão pode estar comprimido entre o corpo fetal e a pelve óssea da mãe, levando à hipóxia fetal ou à anóxia. Se a deficiência de oxigênio persistir por mais de cinco minutos, o encéfalo do neonato poderá sofrer danos. Um cordão muito curto pode levar à separação prematura da placenta da parede do útero durante o nascimento.

O cordão umbilical geralmente tem duas artérias e uma grande veia, que são circundadas por tecido conjuntivo mucoso (**geleia de Wharton**). Devido aos vasos umbilicais serem maiores que o cordão, a torção e a flexão dos vasos são comuns. Eles frequentemente formam laços, produzindo **nós falsos** que não são significantes; contudo, em aproximadamente 1% das gestações, **nós verdadeiros** são formados no cordão, os quais podem apertar e levar à morte fetal resultante de anóxia (Fig. 7-16). Na maioria dos casos, os nós se formam durante o trabalho de parto como um resultado da passagem do feto através de um laço no cordão. O entrelaçamento simples do cordão ao redor do feto (p. ex., devido à pneumonia) ocorre ocasionalmente (Fig. 7-19*B*). Se o entrelaçamento for apertado, a circulação sanguínea do tornozelo é então afetada. Em aproximadamente um quinto dos nascimentos, o cordão está frouxamente enrolado ao redor do pescoço, sem risco fetal aumentado.

FIGURA7-16 Fotografia de um cordão umbilical mostrando um nó verdadeiro. Nós como esse causarão anóxia severa (diminuição do oxigênio nos tecidos e órgãos fetais).

Velocimetria por doppler da artéria umbilical

Enquanto a gestação e a invasão trofoblástica da decídua basal progridem, ocorre um aumento correspondente na velocidade do fluxo diastólico nas artérias umbilicais. A velocimetria por doppler das circulações uteroplacentária e fetoplacentária é usada para investigar complicações da gestação, tais como RCIU e sofrimento fetal resultantes de hipóxia fetal e asfixia (Fig. 7-17). Por exemplo, existe uma associação estatisticamente significativa entre RCIU e a resistência aumentada anormalmente em uma artéria umbilical.

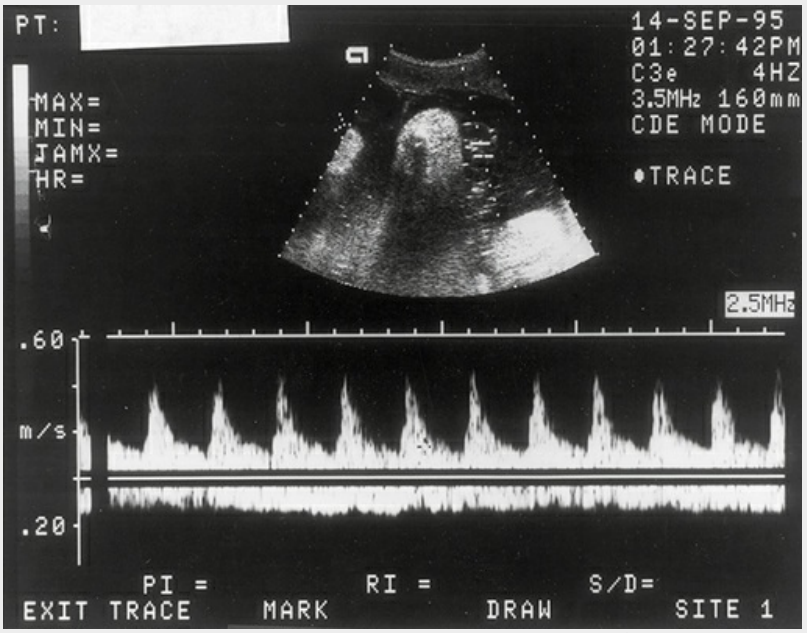


FIGURA7-17 Velocimetria por doppler do cordão umbilical. A forma arterial em onda (*parte superior*) ilustra o fluxo direto pulsátil, com altos picos e baixa velocidade durante a diástole. Essa combinação sugere alta resistência na placenta ao fluxo sanguíneo placentário. Uma vez que esse índice muda durante a gestação, é importante saber que a gestação em questão era de 18 semanas. Para esse período, o padrão de fluxo está normal. O fluxo não pulsátil na direção oposta e negativa representa o retorno venoso da placenta. Ambas as formas em onda são normais para essa idade gestacional.

Ausência da artéria umbilical

Em aproximadamente 1 a 100 neonatos, somente uma artéria umbilical está presente (Fig. 7-18), uma condição que pode estar associada a anormalidades cromossômicas e fetais. A ausência de uma artéria umbilical é acompanhada por 15% a 20% de incidência de defeitos cardiovasculares no feto. A ausência de uma artéria resulta de agenesia ou degeneração de uma das duas artérias umbilicais. Uma **única artéria**

umbilical e os defeitos associados a isso podem ser detectados, antes do nascimento, por ultrassonografia.

FIGURA 7-18 Secção transversal de um cordão umbilical. Observe que o cordão está recoberto por um epitélio derivado do âmnio que o envolve. Ele tem um eixo de tecido conjuntivo mucoso (geleia de Wharton). Observe também que o cordão tem uma veia e somente uma artéria umbilical em vez de duas artérias normais.

Âmnio e Líquido Amniótico

O fino, mas resistente **âmnio** forma um **saco amniótico** membranoso preenchido por líquido que circunda o embrião e mais tarde o feto. O saco contém **líquido amniótico** (Figs. 7-19 e 7-20). Enquanto o âmnio aumenta em tamanho, ele gradualmente oblitera a cavidade coriônica e forma a cobertura epitelial do cordão umbilical (Figs. 7-18 e 7-20*C* e *D*).

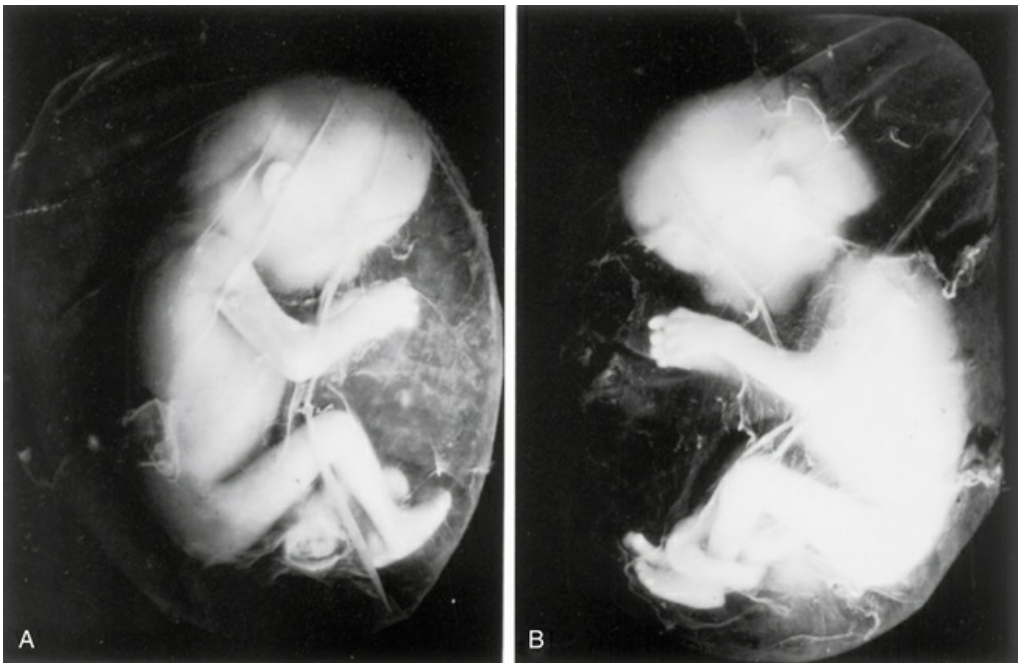


FIGURA 7-19 **A**, Um feto de 12 semanas em seu saco amniótico. O feto e suas membranas foram abortados espontaneamente. Ele foi removido do seu saco coriônico com seu saco amniótico intacto. Tamanho real. **B**, Observe que o cordão umbilical está enrolado ao redor do tornozelo esquerdo do feto. O enrolamento do cordão, em volta de regiões do feto, afeta o desenvolvimento. Quando este se encontra tão apertado compromete a circulação.

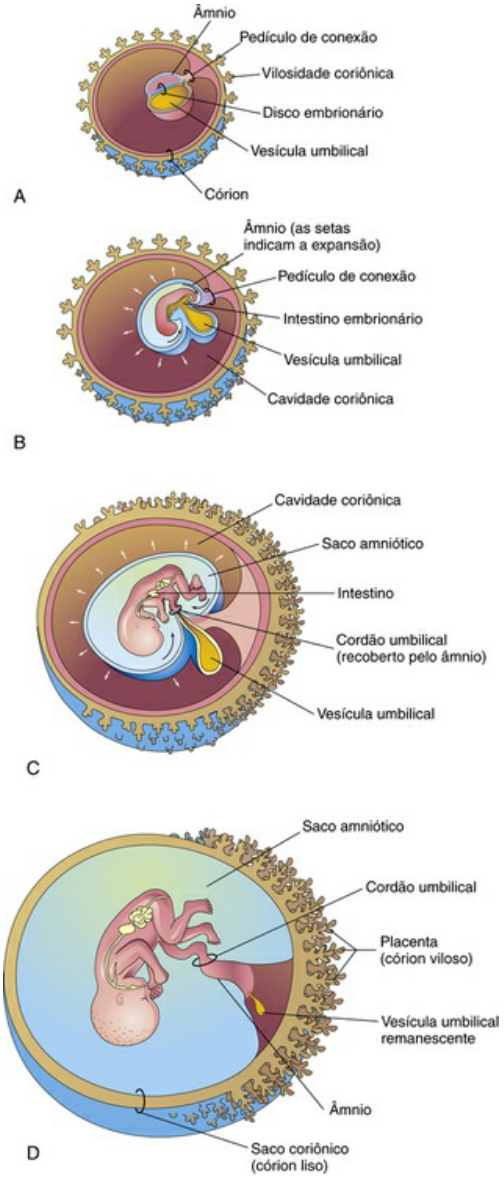


FIGURA 7-20 Ilustrações mostrando como o âmnio aumenta, oblitera a cavidade coriônica e envolve o cordão umbilical. Observe que parte da vesícula umbilical está incorporada ao embrião como intestino primitivo. A formação da parte fetal da placenta e a degeneração das vilosidades coriônicas também são mostradas. **A**, Em 3 semanas. **B**, Em 4 semanas. **C**, Em 10 semanas. **D**, Em 20 semanas.

Líquido Amniótico

O **líquido amniótico** exerce um papel importante no crescimento fetal e no desenvolvimento do embrião/feto. Inicialmente, algum líquido amniótico é secretado pelas células do âmnio. A maior parte do líquido é derivada do tecido materno e do líquido intersticial por difusão através da membrana amniocoriônica da decidia parietal (Fig. 7-5). Posteriormente, há a difusão do líquido através da placa coriônica do sangue no espaço interviloso da placenta.

Antes da **queratinização** (formação da queratina) da pele ocorrer, o principal caminho para a passagem de água e de solutos do líquido tissular do feto para a cavidade amniótica é através da pele; assim, o líquido amniótico é semelhante ao líquido tecidual fetal. O líquido também é secretado pelos tratos respiratório e gastrintestinal fetais e entra na cavidade amniótica. A taxa diária de contribuição de líquido para a cavidade amniótica do trato respiratório é de 300 a 400 mL.

Começando na décima primeira semana, *o feto contribui com o líquido amniótico pela excreção de urina para a cavidade amniótica*. Na gestação tardia, aproximadamente 500 mL de urina é adicionada diariamente. O volume de líquido amniótico normalmente aumenta lentamente, alcançando aproximadamente 30 mL em 10 semanas, 350 mL em 20 semanas e 700 a 1.000 mL em 37 semanas.

Circulação do Líquido Amniótico

O conteúdo de água do líquido amniótico é trocado a cada 3 horas. Grandes quantidades de água passam através da **membrana amniocoriônica** (Fig. 7-5) para o líquido tecidual materno e entra nos capilares uterinos. Uma troca de líquido com o sangue fetal também ocorre através do cordão umbilical e onde o âmnio adere à placa coriônica sobre a superfície fetal da placenta (Figs. 7-5 e 7-11); assim, o líquido amniótico está em equilíbrio com a circulação fetal.

O líquido amniótico é deglutido pelo feto e absorvido pelos tratos respiratório e digestório fetais. Estima-se que durante os estágios finais da gestação, o feto deglute em torno de 400 mL de líquido amniótico por dia. O líquido passa para a corrente sanguínea fetal, e os produtos residuais nele atravessam a membrana placentária e entram no sangue materno no espaço interviloso. O excesso de água no sangue fetal é excretado pelos rins fetais e retorna ao saco amniótico através do trato urinário fetal.

Composição do Líquido Amniótico

O líquido amniótico é uma solução aquosa na qual material não dissolvido (p. ex., células epiteliais fetais descamadas), está suspenso. O líquido amniótico contém aproximadamente porções iguais de compostos orgânicos e sais inorgânicos. Metade dos constituintes orgânicos é de proteína; a outra metade consiste em carboidratos, gorduras, enzimas, hormônios e pigmentos. Com o avanço da gestação, a composição do líquido amniótico é trocada.

Devido à entrada de urina no líquido amniótico, estudos dos sistemas enzimáticos fetais, dos aminoácidos, dos hormônios e de outras substâncias podem ser conduzidos no líquido removido pela amniocentese (Fig. 6-13A). Estudos das células no líquido amniótico permitem diagnóstico de anormalidades cromossômicas tais como, a trissomia do 21 (síndrome de Down). Altos níveis de alfafetoproteína geralmente indicam a presença de um defeito severo no tubo neural. Pequenos níveis de alfa fetoproteína podem indicar aberrações cromossômicas, tais como a trissomia do 21.

Importância do Líquido Amniótico

O embrião, suspenso no líquido amniótico pelo cordão umbilical, flutua livremente. O líquido amniótico tem funções importantes no desenvolvimento do feto:

- Permite o crescimento externo simétrico do embrião/feto.
- Atua como uma barreira à infecção.
- Permite o desenvolvimento normal do pulmão fetal.
- Impede a aderência do âmnio ao embrião/feto.
- Amortece os impactos recebidos pela mãe.
- Ajuda no controle da temperatura corporal do embrião/feto através da manutenção de uma temperatura relativamente constante.
- Permite que o feto se mova livremente, ajudando assim no desenvolvimento muscular (p. ex., pelo movimento dos membros).
- Auxilia na manutenção da homeostase de líquidos e de eletrólitos.

Distúrbios do volume do líquido amniótico

Uma condição na qual um baixo volume de líquido amniótico está presente em uma determinada idade gestacional chama-se **oligoidrâmnio**, e resulta em alguns casos de insuficiência placentária com diminuição do fluxo sanguíneo placentário. A ruptura pré-termo da membrana amniocoriônica ocorre em aproximadamente 10% das gestações e é a causa mais comum de oligoidrâmnios.

Quando existe **agenesia renal** (falha da formação do rim), a ausência da contribuição da urina fetal ao líquido amniótico é a principal causa de oligoidrâmnio. Um decréscimo semelhante ocorre no líquido quando existe uropatia obstrutiva (obstrução do trato urinário). Complicações de oligoidrâmnio incluem defeitos congênitos fetais (hipoplasia pulmonar e defeitos faciais e de membros) que são causados pela compressão fetal pela parede uterina. Em casos extremos, como na agenesia renal, a **sequência de Potter** resulta da hipoplasia pulmonar letal devido a severos oligoidrâmnios. A compressão do cordão umbilical é também uma complicação potencial de oligoidrâmnios severos.

A maior parte dos casos (60%) de **polidrâmnios**, ou um grande volume de líquido amniótico para uma determinada idade gestacional, são idiopáticos (de causa desconhecida), 20% são causados por fatores maternos e 20% são de origem fetais. Polidrâmnios podem estar associados a defeitos severos do sistema

nervoso central, tais como **meroencefalia**. Quando existem outros defeitos, tais como **atresia esofágica** (bloqueio), o líquido amniótico se acumula porque é impossível passar ao estômago fetal e aos intestinos para absorção.

A ultrassonografia tornou-se a técnica de escolha para diagnosticar oligoidrâmnios e polidrâmnios. A ruptura prematura da membrana amniocoriônica é o evento mais comum que leva ao trabalho de parto prematuro e ao nascimento e, a mais comum complicação resultante do oligoidrâmnio. A perda do líquido amniótico remove a principal proteção que o feto tem contra infecção.

Síndrome da banda amniótica

A **síndrome da banda amniótica** (**SBA**), ou **complexo de ruptura da banda amniótica**, pode resultar em uma variedade de defeitos congênitos fetais (Fig. 7-21). A incidência de SBA é de aproximadamente 1 em cada 1.200 nascidos vivos. Os defeitos causados pela SBA variam de uma simples constrição digital a defeitos no couro cabeludo e defeitos craniofaciais e viscerais. O diagnóstico pré-natal de SBA por ultrassonografia é possível. **Parecem existir duas possíveis causas desses defeitos**: causas exógenas, que resultam da delaminação do âmnio devido à ruptura ou rasgo, levando a uma banda amniótica em círculo (Figs. 7-19 e 7-21), e causas endógenas, que resultam do rompimento vascular.

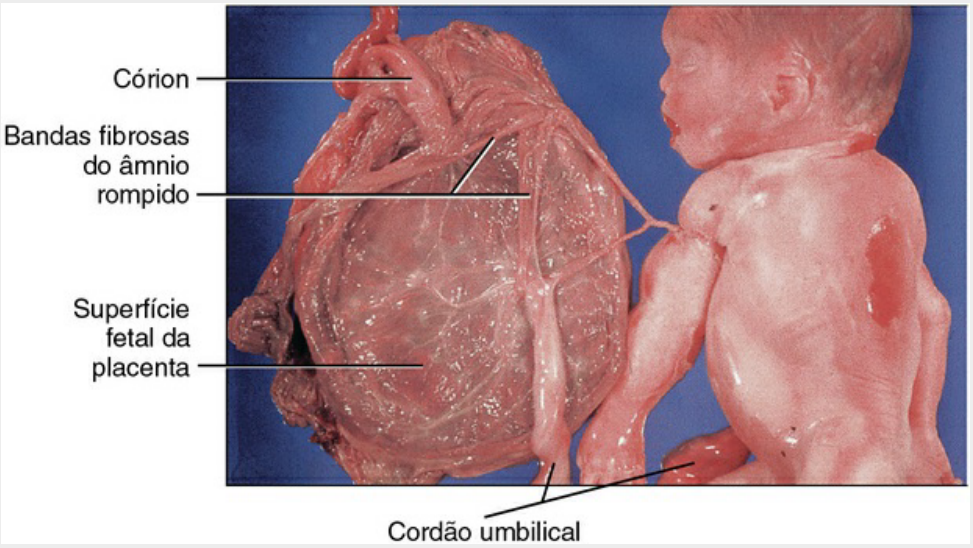


FIGURA 7-21 Um feto com a síndrome de banda amniótica mostrando bandas amnióticas constringindo o braço esquerdo.

Vesícula umbilical

A vesícula umbilical pode ser inicialmente observada com ultrassonografia na quinta semana. O desenvolvimento inicial da vesícula umbilical foi descrito nos Capítulos 3 e 5. Aos 32 dias, a vesícula umbilical é grande (Figs. 7-1*C* e 7-2). Em 10 semanas, a vesícula umbilical é reduzida a um vestígio em forma de pera de aproximadamente 5 mm de diâmetro (Fig. 7-20) e está conectada ao intestino médio por um estreito **ducto onfaloentérico** (saco vitelino). Em 20 semanas, a vesícula umbilical é muito pequena (Fig. 7-20*D*); consequentemente, ela não é geralmente visível. A presença do saco amniótico e da vesícula umbilical possibilitam o reconhecimento precoce e a mensuração do embrião. A vesícula umbilical é identificável nos exames de ultrassonografia até o final do primeiro trimestre.

Importância da Vesícula Umbilical

A vesícula umbilical é essencial por várias razões:

- Ela tem um papel na **transferência de nutrientes** para o embrião durante a segunda e a terceira semanas quando a circulação uteroplacentária está sendo estabelecida.
- O **desenvolvimento das células sanguíneas** ocorre primeiramente no mesoderma extraembrionário bem vascularizado que cobre a parede da vesícula umbilical, começando na terceira semana (Capítulo 4) e

continuando a formação até a atividade hematopoiética começar no fígado durante a sexta semana.

- Durante a quarta semana, o endoderma da vesícula umbilical está incorporado ao embrião como o intestino primitivo (Capítulo 5, Fig. 5-1C_2). Seu endoderma, derivado do epiblasto, origina o epitélio da traqueia, dos brônquios, dos pulmões e do canal alimentar.
- As **células germinativas primordiais** aparecem no endoderma de revestimento da parede da vesícula umbilical na terceira semana e subsequentemente migram para as gônadas em desenvolvimento (Capítulo 12, Fig. 12-31). As células se diferenciam em espermatogônias nos machos e oogônias nas fêmeas.

Destino da Vesícula Umbilical

Em 10 semanas, a pequena vesícula encontra-se na cavidade coriônica entre os sacos amniótico e coriônico (Fig. 7-20*C*). Ela atrofia conforme a gestação avança, tornando-se finalmente muito pequena (Fig. 20*D*). Em casos raros, a vesícula umbilical persiste por toda a gestação e aparece sob o âmnio como uma estrutura pequena sobre a superfície fetal da placenta próximo à ligação ao cordão umbilical. A persistência da vesícula umbilical não apresenta significado. O **ducto onfaloentérico** geralmente se separa da alça do intestino médio ao final da sexta semana. Em aproximadamente 2% dos adultos, a parte proximal intra-abdominal do ducto onfaloentérico persiste como um divertículo ileal (divertículo de Meckel, Capítulo 11, Fig. 11-21).

Alantoide

O desenvolvimento inicial do alantoide é descrito no Capítulo 4. Na terceira semana, ele parece com um divertículo semelhante a uma salsicha da parede caudal da vesícula umbilical que se estende para o pedículo de conexão (Fig. 7-22*A*). Durante o segundo mês, a parte extraembrionária do alantoide degenera (Fig. 7-22*B*). Embora o alantoide não seja funcional em embriões humanos, ele é importante por três razões:

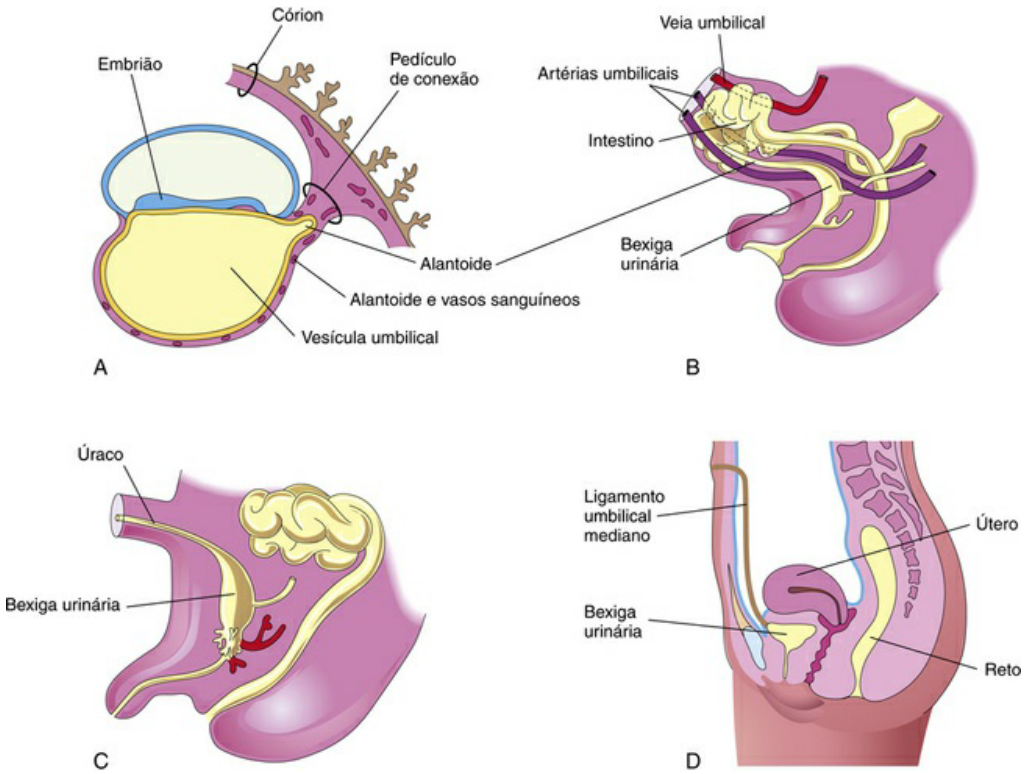


FIGURA 7-22 Ilustrações do desenvolvimento e destino normal da alantoide. **A**, Um embrião de 3 semanas. **B**, Um feto de 9 semanas. **C**, Um feto masculino de 3 meses. **D**, Fêmea adulta. O alantoide não funcional forma o úraco no feto e o ligamento umbilical mediano no adulto.

- A formação das células sanguíneas ocorre em suas paredes entre a terceira e a quinta semanas.
- Seus vasos sanguíneos persistem como a veia e as artérias umbilicais.
- A parte intraembrionária do alantoide passa do umbigo para a bexiga urinária, com a qual é contínua. Com o crescimento em tamanho da bexiga, o alantoide involui para formar um tubo espesso, o úraco. Após o

nascimento, o **úraco** torna-se um cordão fibroso, o **ligamento umbilical mediano**, que se estende do ápice da bexiga urinária ao umbigo (Fig. 7-22*D*).

Cistos do alantoide

Uma massa cística no cordão umbilical pode representar o remanescente da parte extraembrionária do alantoide (Fig. 7-23). Esses cistos geralmente se desfazem, mas eles podem estar associados à **onfalocele**, a herniação congênita de vísceras na parte proximal do cordão umbilical (Capítulo 11, Fig. 11-23).

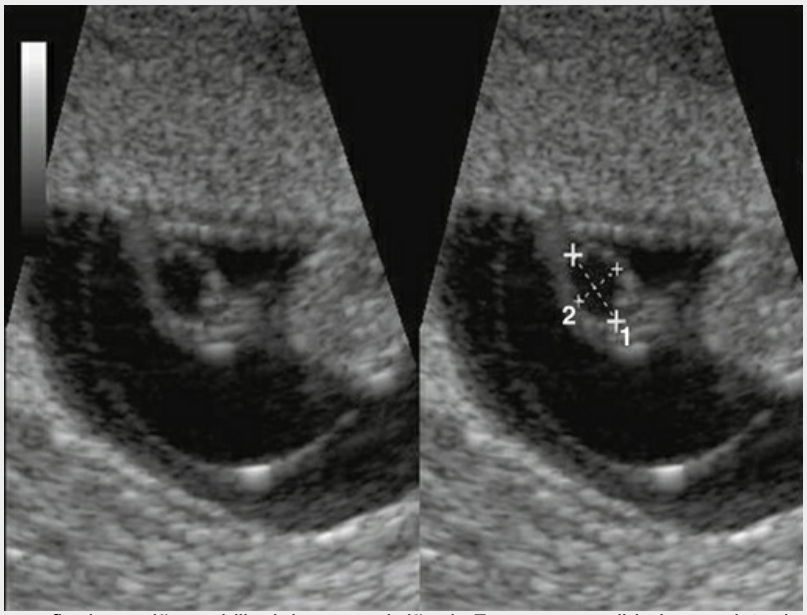


FIGURA 7-23 Ultrassonografia do cordão umbilical de um embrião de 7 semanas exibindo um cisto da alantoide (nos calibradores).

Gestações múltiplas

Os riscos de anomalias cromossômicas e morbidade e mortalidade fetais são maiores em gestações múltiplas que em gestações únicas. Como o número de fetos aumenta, os riscos são progressivamente maiores. Na maioria dos países, os nascimentos múltiplos são mais comuns agora devido ao maior acesso às terapias de fertilidade, que incluem indução da ovulação que ocorre quando gonadotrofinas exógenas são administradas às mulheres com problemas ovulatórios e àquelas que são tratadas para infertilidade por tecnologias de reprodução assistida. Na América do Norte, gêmeos ocorrem normalmente uma vez a cada 85 gestações, trigêmeos aproximadamente uma vez a cada 90^2 gestações, quadrigêmeos uma vez a cada 90^3 gestações e quíntuplos uma vez a cada 90^4 gestações.

Gêmeos e Membranas Fetais

Gêmeos que se originam de dois zigotos são gêmeos dizigóticos (DZ), ou gêmeos fraternos (Fig. 7-24); enquanto gêmeos que se originam de um zigoto são gêmeos monozigóticos (MZ), ou gêmeos idênticos (Fig. 7-25). As membranas fetais e as placentas variam de acordo com a origem dos gêmeos (Tabela 7-1). No caso de gêmeos MZ, os tipos de placenta e de membranas formadas dependem de quando o processo de formação de gêmeos ocorre. Aproximadamente dois terços dos gêmeos são DZ. A frequência de formação de gêmeos DZ mostra diferenças raciais marcantes, mas a incidência de formação de gêmeos MZ é aproximadamente a mesma em todas as populações. Adicionalmente, a taxa de formação de gêmeos MZ mostra uma pequena variação com a idade da mãe, enquanto a taxa de formação de gêmeos DZ aumenta com a idade materna.

Tabela 7-1

Frequência dos Tipos de Placentas e Membranas Fetais em Gêmeos Monozigóticos (MZ) e Dizigóticos (DZ)

	CÓRION ÚNICO		DOIS CóRIONS	
Zigosidade	Âmnio Único	Dois Âmnios	Placentas Fusionadas*	Duas Placentas
MZ	Muito raro	65%	25%	10%
DZ	___	___	40%	60%

*Resultados de fusão secundária após implantação.

Dados de Thompson MW, Mclnnes RR, Willard HF: *Thompson and Thompson genetics in medicine,* ed 5, Phiadelphia, 1991, Saunders.

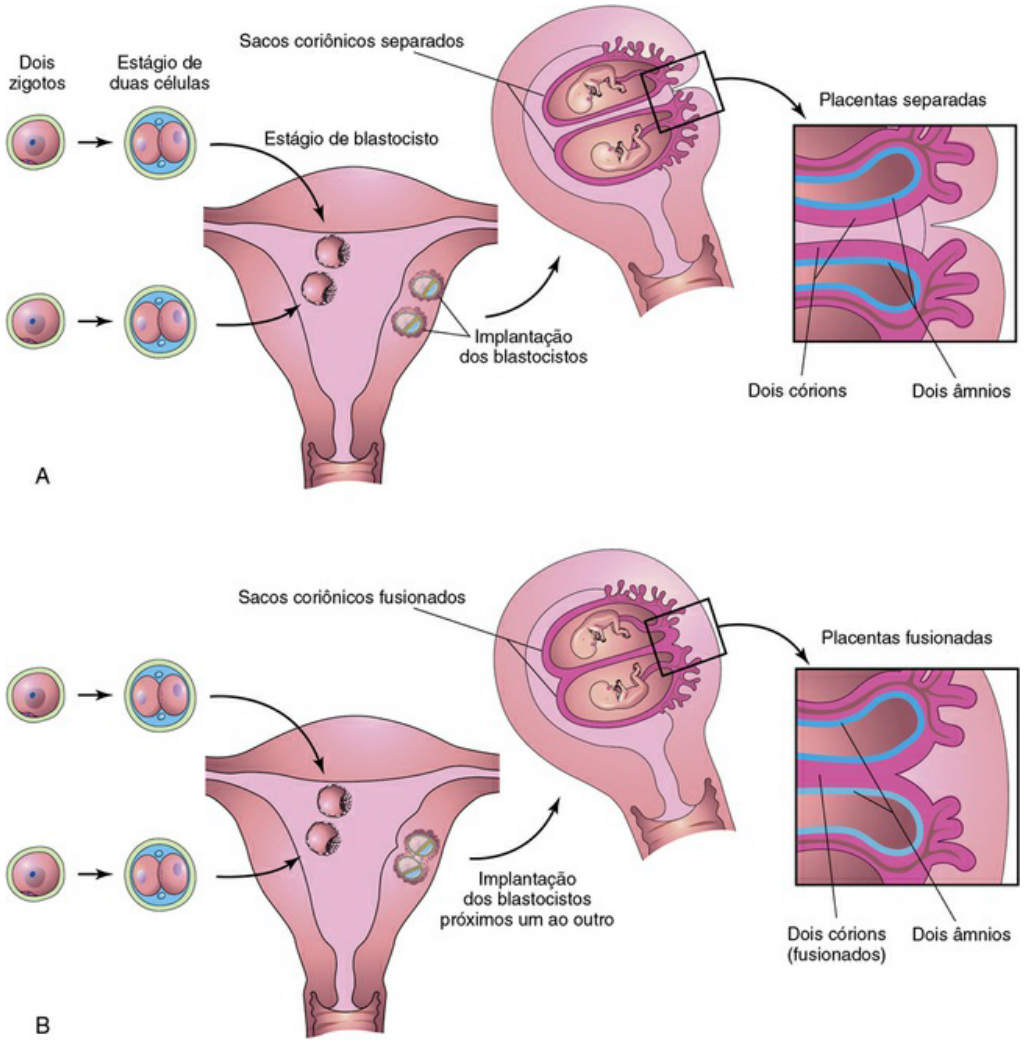


FIGURA 7-24 Diagramas ilustrando como gêmeos dizigóticos se desenvolvem de dois zigotos. As relações das membranas fetais e das placentas são mostradas nas situações em que os blastocistos se implantam separadamente (**A**) e em que os blastocistos se implantam em locais próximos (**B**). Em ambos os casos, existem dois âmnios e dois córions. As placentas são geralmente fusionadas quando eles se implantam próximos.

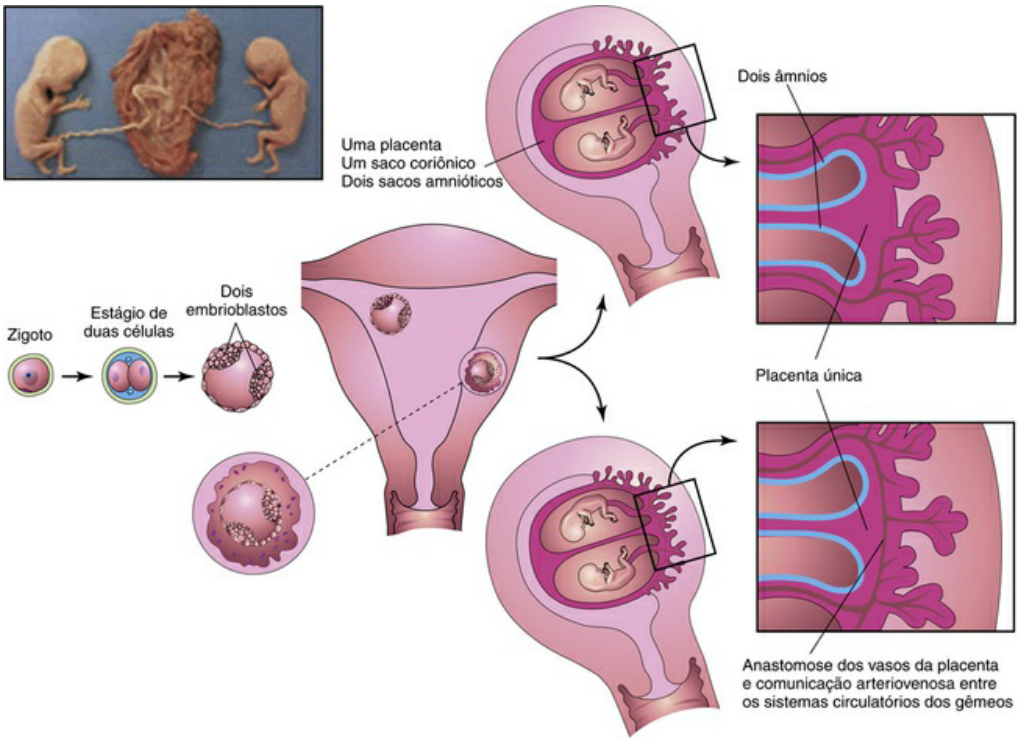


FIGURA 7-25 Diagramas ilustrando como aproximadamente 65% dos gêmeos monozigóticos se desenvolvem de um zigoto por divisão do embrioblasto do blastocisto. Esses gêmeos sempre têm âmnios separados, um único saco coriônico e uma placenta comum. Se ocorrer anastomose dos vasos da placenta, um gêmeo pode receber a maior parte da nutrição da placenta. *No detalhe*, Gêmeos monozigóticos, gestação de 17 semanas.

O estudo dos gêmeos é importante na genética humana porque é útil para comparação dos efeitos dos genes e do meio ambiente sobre o desenvolvimento. Se uma condição anormal não apresenta um modelo genético simples, a comparação da sua incidência em gêmeos MZ e DZ pode revelar que a hereditariedade está envolvida. A tendência para gêmeos DZ, mas não para gêmeos MZ, se repetir em famílias é evidência da influência da hereditariedade. Estudos em uma população Mórmon mostraram que o genótipo da mãe afeta a frequência de gêmeos DZ, mas o genótipo do pai não tem esse efeito. Também foi observado que, se os primeiros nascimentos são de gêmeos, uma repetição da formação de gêmeos ou alguma outra forma de nascimentos múltiplos é aproximadamente cinco vezes mais comum de ocorrer na próxima gestação que em uma população geral.

Gêmeos Dizigóticos

Uma vez que resultam da fecundação de dois oócitos, gêmeos DZ se desenvolvem a partir de dois zigotos e podem ser do mesmo sexo ou de sexos diferentes (Fig. 7-24). Pela mesma razão, eles não são mais parecidos geneticamente que irmãos ou irmãs nascidos em tempos diferentes. A única coisa que eles têm em comum é que estavam no útero materno ao mesmo tempo. Gêmeos DZ sempre têm dois âmnios e dois córions, mas os córions e as placentas podem ser fusionados. A formação de gêmeos DZ mostra uma tendência à hereditariedade. A recorrência nas famílias é de aproximadamente três vezes à da população geral. A incidência de formação de gêmeos DZ mostra considerável variação racial, sendo aproximadamente 1 em 500 nos asiáticos, 1 em 125 nos caucasianos e tão alta como 1 em 20 em algumas populações africanas.

Anastomose dos vasos sanguíneos placentários

Anastomose entre vasos sanguíneos ou placentas fusionadas de gêmeos DZ pode resultar em mosaicismo do eritrócito. Os membros desses gêmeos DZ têm hemácias de dois diferentes grupos sanguíneos porque as hemácias foram trocadas entre as circulações dos gêmeos. Nos casos em que um feto é masculino e o outro é feminino, a masculinização do feto fêmea não ocorre.

Gêmeos Monozigóticos

Uma vez que resultam da fecundação de um oócito e se desenvolvem de um zigoto (Fig. 7-25), os gêmeos MZ

são do mesmo sexo, são geneticamente idênticos e muito semelhantes em aparência física. As diferenças físicas entre gêmeos MZ são geradas por vários fatores (veja o quadro intitulado Estabelecimento da Zigosidade dos Gêmeos) (Fig. 7-26). A formação de gêmeos MZ geralmente começa no estágio de blastocisto, aproximadamente ao final da primeira semana, e resulta da divisão do embrioblasto em dois primórdios embrionários. Subsequentemente, dois embriões, cada um em seu próprio saco amniótico, desenvolvem-se dentro do mesmo saco coriônico e dividem uma placenta em comum, que é uma placenta gemelar diamniótica monocoriônica.

FIGURA 7-26 **A**, Ultrassonografia tridimensional de uma gestação de 6 semanas de gêmeos discordantes monocoriônicos diamnióticos. O gêmeo normal (*direita*) está rodeado pela membrana amniótica e pela vesícula umbilical adjacente. Os braços e as pernas também podem ser observados. O feto menor também está visível (*acima à esquerda*). **B**, Gêmeos monozigóticos monocoriônicos diamnióticos mostrando uma grande discrepância em tamanho resultante de uma anastomose arteriovenosa descompensada dos vasos placentários. O sangue foi desviado do gêmeo menor para o maior, produzindo uma síndrome de transfusão entre gêmeos.

Raramente, a separação inicial dos blastômeros embrionários (p. ex., durante os estágios de duas a oito células) resulta em gêmeos MZ com dois âmnios, dois córions e duas placentas que podem ou não estarem fusionadas (Fig. 7-27). Em tais casos, é impossível determinar apenas pelas membranas se os gêmeos são MZ ou DZ.

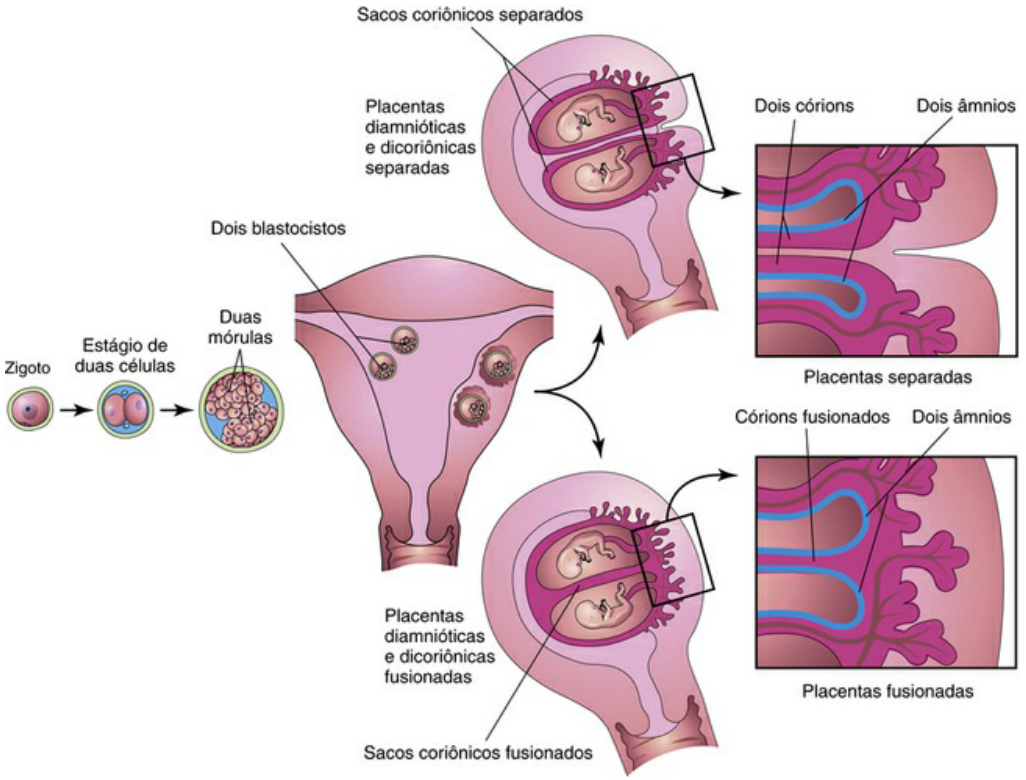


FIGURA 7-27 Diagramas ilustrando como aproximadamente 35% dos gêmeos monozigóticos se desenvolvem de um zigoto. A separação dos blastômeros pode ocorrer em qualquer lugar desde o estágio de duas células até o estágio de mórula, produzindo dois blastocistos idênticos. Cada embrião, subsequentemente, desenvolve seus próprios sacos amniótico e coriônico. As placentas podem estar separadas ou fusionadas. Em 25% dos casos, existe uma única placenta que resulta de uma fusão secundária, e em 10% dos casos, existem duas placentas. Nos últimos casos, o exame da placenta sugeriria que os gêmeos são dizigóticos. Isso explica porque alguns gêmeos monozigóticos são erroneamente classificados como dizigóticos ao nascimento.

Outros Tipos de Nascimentos Múltiplos

Trigêmeos podem ser derivados de:

- Um zigoto e serem idênticos.
- Dois zigotos e consistirem de gêmeos idênticos e outro não.
- Três zigotos e serem do mesmo sexo ou de sexos diferentes.

Síndrome da transfusão de gêmeos

A síndrome da transfusão de gêmeos ocorre em 10% a 15% dos gêmeos MZ monocoriônicos diamnióticos. Existe desvio de sangue arterial de um gêmeo através de anastomoses arteriovenosas para a circulação venosa do outro gêmeo. O gêmeo doador é pequeno, pálido e anêmico (Fig. 7-26), enquanto o gêmeo receptor é grande e tem policitemia, um aumento acima do normal no número de hemácias. A placenta mostra anormalidades semelhantes; a parte da placenta que sustenta o gêmeo anêmico é pálida, enquanto a parte que sustenta o gêmeo policitêmico é vermelho-escuro. Em casos letais, a morte resulta da anemia no gêmeo doador e de insuficiência cardíaca congestiva no gêmeo receptor. A coagulação fetoscópica a laser das anastomoses vasculares placentárias é o método de tratamento estabelecido da síndrome de transfusão de gêmeos.

Estabelecimento da zigosidade dos gêmeos

O estabelecimento da zigosidade dos gêmeos é importante no cuidado clínico, bem como no transplante de tecidos e órgãos (p. ex., transplantes de medula óssea). Atualmente, a determinação da zigosidade dos gêmeos é feita por diagnóstico molecular, uma vez que em quaisquer duas pessoas que não sejam gêmeas MZ é praticamente certo que elas mostrarão diferenças em alguns dos muitos marcadores de DNA que podem ser estudados.

As divisões tardias das células embrionárias iniciais, tais como a divisão do disco embrionário durante a segunda semana, resultam em gêmeos MZ que estão em um saco amniótico e em um saco coriônico (Fig. 7-

28*A*). Uma placenta de gêmeos monocoriônicos monoamnióticos está associada às taxas de mortalidade fetal que são mais altas que 10%, com a causa sendo estrangulamento do cordão. Esse comprime a circulação do sangue pelos vasos umbilicais, levando à morte de um ou de ambos os fetos. A ultrassonografia exerce um importante papel no diagnóstico e no tratamento das gestações de gêmeos (Fig. 7-29, Fig. 7-26*A*). A avaliação por ultrassom é necessária para identificar várias condições que podem complicar a formação dos gêmeos MZ, tais como RCIU, sofrimento fetal e trabalho de parto prematuro.

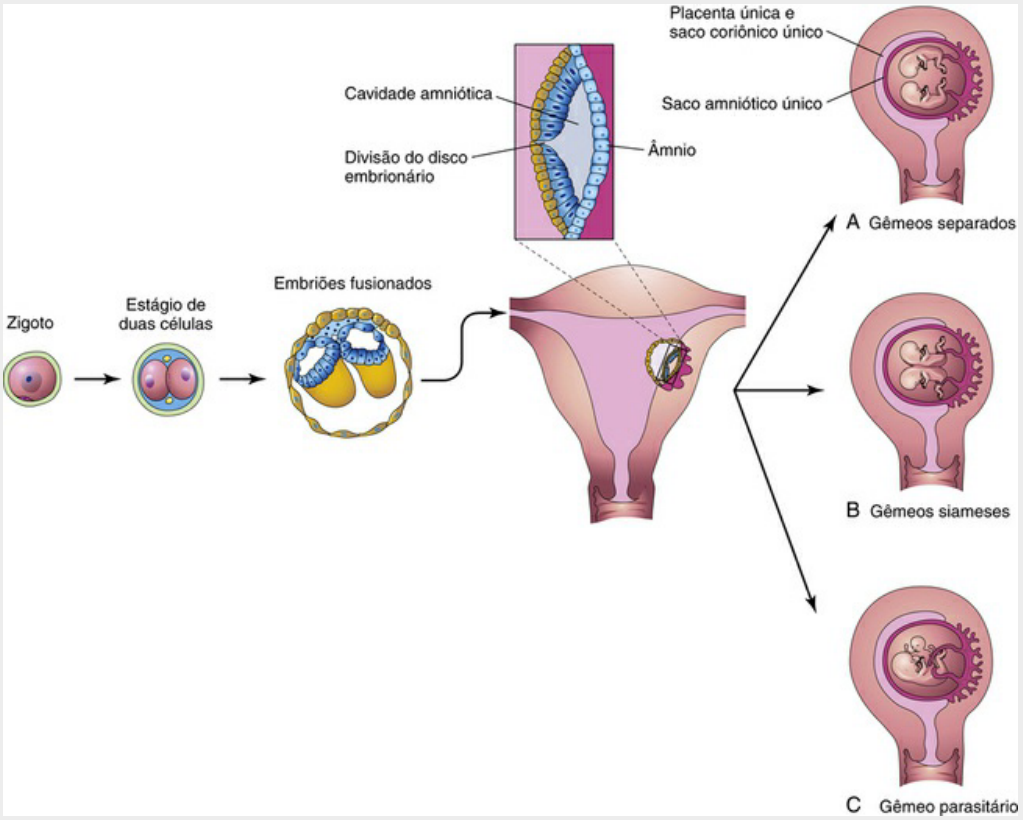


FIGURA 7-28 Diagramas ilustrando como alguns gêmeos monozigóticos se desenvolvem. Esse método de desenvolvimento é muito incomum. A divisão do disco embrionário resulta em dois embriões dentro de um saco amniótico. **A**, A divisão completa do disco embrionário origina dois gêmeos. Tais gêmeos raramente sobrevivem devido aos seus cordões umbilicais estarem frequentemente emaranhados e ocorrer a interrupção do fornecimento sanguíneo aos fetos. **B** e **C**, A divisão incompleta do disco embrionário resulta em vários tipos de gêmeos siameses.

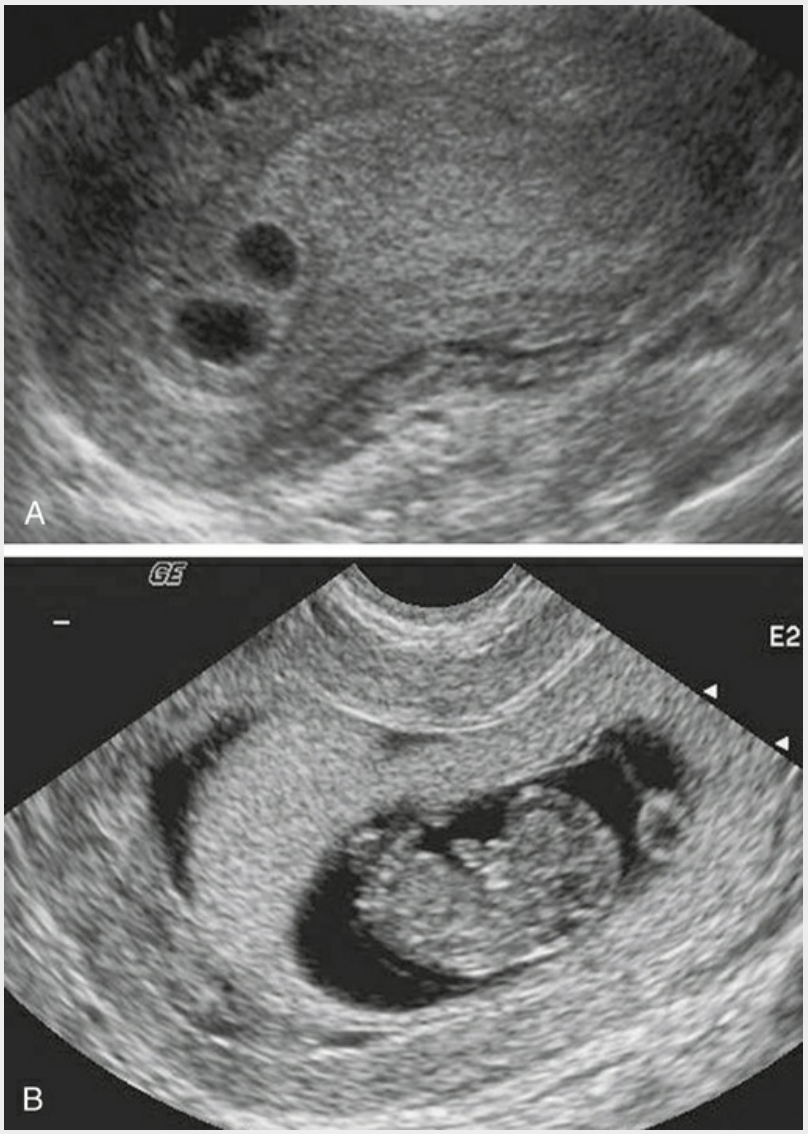


FIGURA 7-29 Ultrassonografias seriadas de uma gestação dicoriônica. **A**, Em 3 semanas de gestação. **B**, Em 7 semanas de gestação.

Os gêmeos MZ podem ser discordantes para uma variedade de defeitos congênitos e desordens genéticas, apesar de se originarem de um mesmo zigoto. Adicionalmente às diferenças ambientais e às variações ocorridas ao acaso, os seguintes fatores podem estar relacionados:

- Mecanismos de desenvolvimento embriológico tais como, anormalidades vasculares, podem levar a anomalias.
- Mudanças pós-zigóticas, tais como mutação somática que leva ao aparecimento de câncer ou rearranjo somático da imunoglobulina ou dos genes dos receptores de células T.
- Aberrações cromossômicas originadas em um blastocisto após o evento de formação de gêmeos.
- Inativação cromossômica desigual do X entre gêmeas MZ, resultando em uma gêmea expressando o X paterno e a outra o X materno.

Morte prematura de um gêmeo

Devido aos estudos ultrassonográficos serem parte comum dos cuidados pré-natal, sabe-se que a morte prematura e a reabsorção de um membro de um gêmeo do par são comuns. A conscientização dessas possibilidades tem de ser consideradas quando discrepâncias ocorrem entre os achados citogenéticos pré-natais e o cariótipo em uma criança. Erros no diagnóstico citogenético pré-natal podem surgir se os tecidos extraembrionários (p. ex., parte de uma vilosidade coriônica) de um gêmeo absorvido forem examinados.

Gêmeos monozigóticos siameses

Se o disco embrionário não se dividir completamente ou os discos embrionários adjacentes se fusionarem,

vários tipos de gêmeos MZ siameses podem se formar (Figs. 7-30, 7-31 e 7-32, e Fig. 28B e C). O fenótipo do gêmeo é denominado de acordo com as regiões que estão aderidas, por exemplo, toracópagos indicam que existe uma união anterior das regiões torácicas. Estima-se que a incidência de gêmeos siameses é de 1 em 50.000 a 100.000 nascimentos. Em alguns casos, os gêmeos estão aderidos um ao outro somente pela pele ou pelos tecidos cutâneos e outros tecidos (Fig. 7-31). Alguns gêmeos siameses podem ser separados com sucesso por procedimentos cirúrgicos (Fig. 7-30*B*); contudo, as relações anatômicas em muitos gêmeos siameses não permitem a separação cirúrgica com viabilidade garantida (Fig. 7-32).

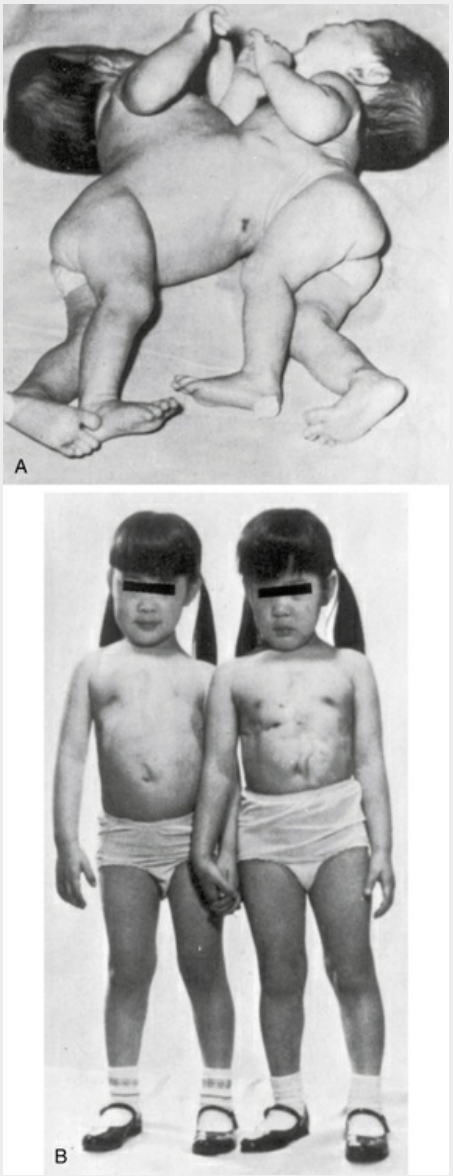


FIGURA 7-30 **A**, Gêmeas siamesas monozigóticas recém-nascidas mostrando união nas regiões torácicas (toracópagas). **B**, As gêmeas aproximadamente 4 anos após a separação. (De deVries PA: Case history: the San Francisco twins. In Bergsma D, editor: *Birth defects original article series: conjoined twins,* New York, 1967, Alan R. Liss for the National Foundation-March of Dimes, pp 141-142, *com a permissão do detentor dos direitos autorais.*)

FIGURA 7-31 Gêmeos parasitas, visão anterior. Observe a tonalidade e postura normais do gêmeo hospedeiro totalmente desenvolvido com coloração de mecônio, extrofia da bexiga em ambos, os gêmeos hospedeiro e parasita, exposição do intestino delgado no gêmeo parasita e membro inferior direito totalmente formado com tonalidade normal e flexão no gêmeo parasita.

FIGURA 7-32 Gêmeos siameses dicefálicos (duas cabeças), corados por alizarina, mostrando osso (*vermelho*) e cartilagem (*azul*). Observe as duas clavículas sustentando a linha média do membro superior, a caixa torácica fusionada e as colunas vertebrais paralelas.

Superfecundação

A **superfecundação** é a fecundação de dois ou mais oócitos em tempos diferentes. Em humanos, a presença

de dois fetos no útero é causada pela fecundação em momentos diferentes (**superfetação**) e é rara. Gêmeos humanos DZ com diferentes pais têm sido confirmados com marcadores genéticos.

No último caso, as crianças não são mais semelhantes que crianças geradas de três gestações separadas. Combinações semelhantes ocorrem nos quadrigêmeos, nos quíntuplos, nos sêxtuplos e nos séptuplos.

Resumo da placenta e das membranas fetais

- A placenta consiste em duas partes: uma parte fetal maior derivada do córion viloso e uma parte materna menor derivada da decídua basal. As duas partes permanecem unidas pelas vilosidades coriônicas tronco que se aderem à capa citotrofoblástica ao redor do saco coriônico, que une o saco à decídua basal.
- As principais atividades da placenta são metabolismo (síntese de glicogênio, colesterol e de ácidos graxos), trocas gasosas respiratórias (oxigênio, dióxido de carbono e monóxido de carbono), transferência de nutrientes (vitaminas, hormônios e anticorpos), eliminação dos produtos residuais e secreção endócrina (p. ex., hCG) para a manutenção da gestação.
- A circulação fetal está separada da circulação materna por uma delgada camada de tecidos extrafetais, a membrana placentária. Essa membrana permeável permite que a água, o oxigênio, as substâncias nutritivas, os hormônios e os agentes nocivos passem da mãe para o embrião/feto. Os produtos excretados passam pela membrana placentária do feto para a mãe.
- As membranas fetais e as placentas em gestações múltiplas variam consideravelmente, dependendo da origem do embrião e do tempo em que a divisão das células embrionárias ocorre. O tipo comum de gêmeos é o DZ, com dois âmnios, dois córions e duas placentas que podem ou não estarem fusionadas.
- Os gêmeos monozigóticos, o tipo menos comum, representam aproximadamente um terço de todos os gêmeos; eles são derivados de um zigoto. Os gêmeos MZ normalmente têm um córion, dois âmnios e uma placenta. Gêmeos com um âmnio, um córion e uma placenta são sempre monozigóticos, e seus cordões umbilicais estão frequentemente emaranhados. Outros tipos de nascimentos múltiplos (p. ex., trigêmeos), podem ser derivados de um ou mais zigotos.
- A vesícula umbilical e o alantoide são estruturas vestigiais; contudo, sua presença é essencial ao desenvolvimento embrionário normal. Ambos são sítios inicias de formação do sangue e ambos estão parcialmente incorporados ao embrião. Células germinativas primordiais também se originam na parede da vesícula umbilical.
- O âmnio forma um saco amniótico com o líquido amniótico e fornece uma cobertura para o cordão umbilical. O líquido amniótico tem três funções principais: fornecer um tampão de proteção para o embrião/feto, prover espaço para os movimentos fetais e auxiliar na regulação da temperatura corporal fetal.

Período neonatal

O período neonatal refere-se às primeiras quatro semanas após o nascimento. O **período neonatal inicial** é do nascimento aos 7 dias. O neonato (recém-nascido) não é um adulto em miniatura, e uma criança extremamente prematura não é a mesma coisa que uma criança nascida a termo. O **período neonatal tardio** é dos 7 aos 28 dias. O cordão umbilical cai de 7 a 8 dias após o nascimento. A cabeça do neonato é grande em relação ao resto do corpo, mas, subsequentemente, a cabeça cresce mais lentamente que o tronco (torso). Geralmente, um neonato perde em torno de 10% do seu peso 3 a 4 dias após o nascimento, devido à perda do excesso de líquido extracelular e à eliminação de **mecônio,** a primeira evacuação intestinal esverdeada do reto.

Quando alguém toca a mão de um neonato, o bebê geralmente irá agarrar um dedo. Se alguém levar um bebê para perto de seu peito, o bebê irá procurar pela mama para achar o mamilo. Semelhantemente, um afago suave na bochecha do bebê faz com que o bebê se volte para o toque com a sua boca aberta. Os neonatos desenvolvem rapidamente a capacidade visual básica, mas essa se aprimora bastante pelos próximos 12 meses quando eles preferem olhar nos rostos. Em alguns casos, os olhos de um neonato são cruzados (**estrabismo**) porque os músculos do olho não estão totalmente desenvolvidos, mas isso é corrigido sozinho em poucos meses.

Problemas de orientação clínica

Caso 7-1

Um médico disse a uma mulher grávida que ela apresentava polidrâmnio.

- Se você fosse requisitado para explicar o significado dessa condição clínica, qual seria a sua resposta?
- Que condições estão frequentemente associadas ao polidrâmnio?
- Explique por que o polidrâmnio ocorre e como é identificado.

Caso 7-2

Uma paciente com uma irmã gêmea (dizigótica) perguntou ao seu médico se a formação de gêmeos acontece em famílias.

- A idade materna é um fator?
- Existe diferença na incidência da formação de gêmeos monozigóticos e de gêmeos dizigóticos?

Caso 7-3

Um patologista observou que um cordão umbilical tinha somente uma artéria umbilical.

- Quão frequentemente ocorre essa anomalia?
- Que tipos de defeitos ao nascimento poderiam estar associados a essa condição?

Caso 7-4

Um exame ultrassonográfico revelou uma gestação de gêmeos com uma placenta única. A análise de uma amostra de vilosidade coriônica e de cromossomo revelou que os gêmeos eram, provavelmente, do sexo feminino. Ao nascimento, os gêmeos eram de sexos diferentes.

- Como esse erro pode ter ocorrido?

Caso 7-5

Um exame ultrassonográfico de uma mulher grávida durante o segundo trimestre revelou bandas amnióticas múltiplas associadas ao feto.

- O que produz essas bandas?
- Quais defeitos congênitos podem resultar delas?
- Como a síndrome é chamada?

A discussão desses problemas é apresentada no Apêndice, na parte final deste livro.

Bibliografia e leituras sugeridas

Abuhamad, A. Z. Doppler ultrasound in obstetrics. In Callen P.W., ed.: *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*, ed 5, Philadelphia: Saunders, 2008.

Alexander, G. R., Wingate, M. S., Salihu, H., et al. Fetal and neonatal mortality risks of multiple births. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2005; 32:1.

Banks, C. L. Labour. In Magowan B.A., Owen P., Thomson A., eds.: *Clinical obstetrics and gynaecology*, ed 3, Philadelphia: Saunders, 2014.

Baschatt, A. A. Fetal growth restriction: from observation to intervention. *J Perinat Med*. 2010; 38:239.

Benirschke, K., Kaufmann, P. *Pathology of the human placenta*, ed 4. New York: Springer-Verlag; 2000.

Brémond-Gignac, D., Copin, H., Lapillonne, A., et al. Visual development in infants: physiological and pathological mechanisms. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011; 22(Clinical Update 1):S1.

Callen, P. W. The role of amniotic fluid volume in fetal health and disease. In Callen P.W., ed.: *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*, ed 5, Philadelphia: Saunders, 2008.

Chauhan, S. P., Scardo, J. A., Hayes, E., et al. Twins: prevalence, problems, and preterm births. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 203:305.

Collins, J. H. Umbilical cord accidents: human studies. *Semin Perinatol*. 2002; 26:79.

Cross, J. C. Formation of the placenta and extraembryonic membranes. *Ann N Y Acad Sci*. 1998; 857:23.

Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L., et al, eds. Williams' obstetrics, ed 24, New York: McGraw-Hill, 2014.

D'Antonio, F., Bhide, A., Ultrasound in placental disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;, doi: 10.1016/j.bpobgyn. 2014.01.001.

Egan, J. F.X., Borgida, A. F. Ultrasound evaluation of multiple pregnancies. In Callen P.W., ed.: *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*, ed 5, Philadelphia: Saunders, 2008.

Feldstein, V. A., Harris, R. D., Machin, G. A. Ultrasound evaluation of the placenta and umbilical cord. In Callen P.W., ed.: *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*, ed 5, Philadelphia: Saunders, 2008.

Fodor, A., Tímár, J., Zelena, D. Behavioral effects of perinatal opioid exposure. *Life Sci*. 2014; 104:1.

Forbes, K. IFPA Gabor Than Award lecture: molecular control of placental growth: the emerging role of microRNAs. *Placenta*. 2013; 34(Suppl):S27–S33.

Gibson, J. Multiple pregnancy. In Magowan B.A., Owen P., Thomson A., eds.: *Clinical obstetrics and gynaecology*, ed 3, Philadelphia: Saunders, 2014.

Jabrane-Ferrat, N., Siewiera, J. The up side of decidual natural killer cells: new developments in immunology of pregnancy. *Immunology*. 2014; 141:490.

James, J. L., Whitley, G. S., Cartwright, J. E. Pre-eclampsia: fitting together the placental, immune and cardiovascular pieces. *J Pathol*. 2010; 221:363.

Kazandi, M. Conservative and surgical treatment of abnormal placentation: report of five cases and review of the literature. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2010; 37:310.

Knöfler, M., Pollheimer, J. Human placental trophoblast invasion and differentiation: a particular focus on Wnt signaling. *Front Genet*. 2013; 4:190.

Laing, F. C., Frates, M. C., Benson, C. B. Ultrasound evaluation during the first trimester. In Callen P.W., ed.: *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*, ed 5, Philadelphia: Saunders, 2008.

Lala, N., Girish, G. V., Cloutier-Bosworth, A., et al. Mechanisms in decorin regulation of vascular endothelial growth factor-induced human trophoblast migration and acquisition of endothelial phenotype. *Biol Reprod*. 2012; 87:59.

Lala, P. K., Chatterjee-Hasrouni, S., Kearns, M., et al. Immunobiology of the feto-maternal interface. *Immunol Rev*. 1983; 75:87.

Lala, P. K., Kearns, M., Colavincenzo, V. Cells of the fetomaternal interface: their role in the maintenance of viviparous pregnancy. *Am J Anat*. 1984; 170:501.

Lurain, J. R. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 203:531.

Masselli, G., Gualdi, G. MRI imaging of the placenta: what a radiologist should know. *Abdom Imaging J*. 2013; 38:573.

Moore, K. L., Dalley, A. D., Agur, A. M.R. *Clinically oriented anatomy*, ed 7. Baltimore: Williams and Wilkins; 2014.

Silasi, M., Cohen, B., Karumanchi, S. A., et al. Abnormal placentation, angiogenic factors, and the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2010; 37:239.

Williams, P. J., Mistry, H. D., Innes, B. A., et al. Expression of AT1R, AT2R and AT4R and their roles in extravillous trophoblast invasion in the human. *Placenta*. 2010; 31:448.

---

*Os autores agradecem ao Dr. Peeyush Lala, Professor Emeritus, Department of Anatomy and Cell Biology, Faculty of Medicine, Western University, London, Ontario, Canada, pela preparação das seções: "A Placenta como um Aloenxerto" e "A Placenta como uma Estrutura Semelhante a um Tumor Invasivo".

CAPÍTULO 8

Cavidades do Corpo, Mesentérios e Diafragma

Cavidade do Corpo Embrionário
- Mesentérios
- Divisão da Cavidade do Corpo Embrionário
- Membranas Pleuropericárdicas
- Membranas Pleuroperitoneais

Desenvolvimento do Diafragma
- Septo Transverso
- Membranas Pleuroperitoneais
- Mesentério Dorsal do Esôfago
- Crescimento Muscular das Paredes Laterais do Corpo
- Alterações Posicionais e Inervação do Diafragma

Sumário do Desenvolvimento das Cavidades do Corpo, dos Mesentérios e do Diafragma

Problemas de Orientação Clínica

N o início da quarta semana de desenvolvimento, o **celoma intraembrionário** aparece como uma cavidade em forma de ferradura (Fig. 8-1*A*). A flexura da cavidade na extremidade cranial do embrião representa a futura ***cavidade pericárdica*** e seus membros (extensões laterais) indicam as futuras ***cavidades pleurais e peritoneais***. A parte distal de cada membro do celoma intraembrionário é contínua com o **celoma extraembrionário** nas bordas laterais do disco embrionário (Fig. 8-1*B*). O celoma intraembrionário fornece espaço para os órgãos se desenvolverem e se moverem. Por exemplo, ele permite a herniação normal do intestino médio para dentro do cordão umbilical (Fig. 8-2*E*; Cap. 11, Fig. 11-14). Durante o dobramento embrionário no plano horizontal, os membros do celoma são reunidos no aspecto ventral do embrião (Fig. 8-2*C*). O mesentério ventral se degenera na região da futura **cavidade peritoneal** (Fig. 8-2*F*), resultando em uma grande cavidade peritoneal embrionária que se estende do coração à região pélvica.

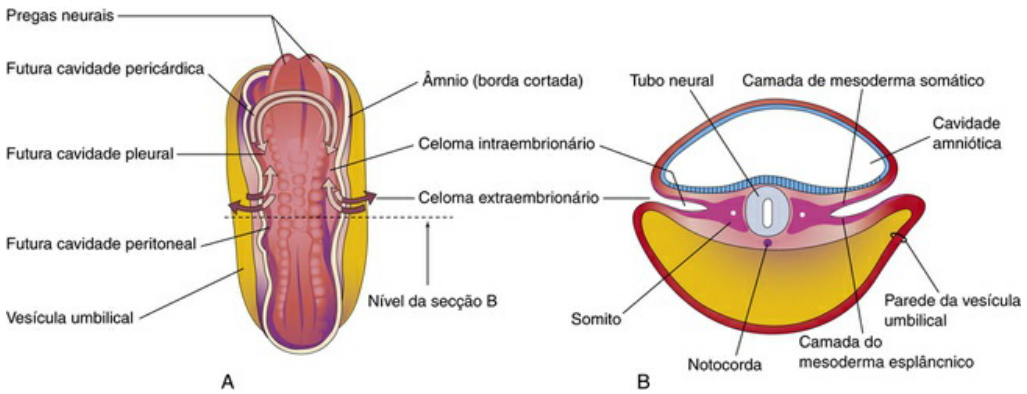


FIGURA 8-1 **A**, Desenho de uma vista dorsal de um embrião de 22 dias mostrando o contorno do celoma intraembrionário em forma de ferradura. O âmnio foi removido e o celoma é mostrado como se o embrião fosse translúcido. A continuidade do celoma e a comunicação de seus membros direito e esquerdo com o celoma extraembrionário são indicadas pelas *setas*. **B**, Secção transversal do embrião no nível mostrado em **A**.

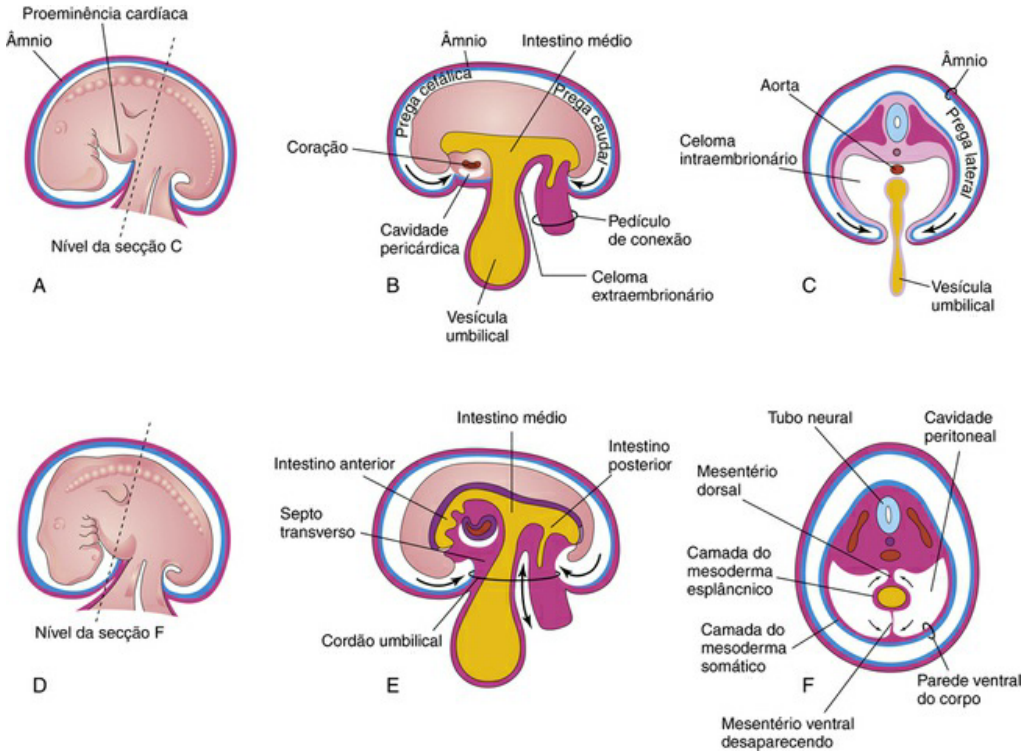


FIGURA 8-2 Ilustrações do dobramento embrionário e seus efeitos sobre o celoma intraembrionário e em outras estruturas. **A**, Vista lateral de um embrião (aproximadamente 26 dias). **B**, Secção sagital esquemática do mesmo embrião mostrando as pregas cefálica e caudal. **C**, Secção transversal no nível mostrado em **A** indicando como a fusão das pregas laterais dá ao embrião uma forma cilíndrica. **D**, Vista lateral de um embrião (com aproximadamente 28 dias). **E**, Secção sagital esquemática do mesmo embrião mostrando a comunicação reduzida entre os celomas intra e extraembrionário (*seta dupla*). **F**, Secção transversal ao nível mostrado em **D** ilustrando a formação da parede ventral do corpo e o desaparecimento do mesentério ventral. As *setas* indicam a junção das camadas somáticas e esplâncnicas do mesoderma. O mesoderma somático irá formar o peritônio parietal que reveste a parede abdominal e o mesoderma esplâncnico irá formar o peritônio visceral que cobre os órgãos (p. ex., o estômago).

Cavidade do corpo embrionário

O celoma intraembrionário torna-se a cavidade do corpo embrionário, que é dividido em três cavidades bem definidas durante a quarta semana (Fig. 8-3; Fig. 8-1*A* e 8-2):

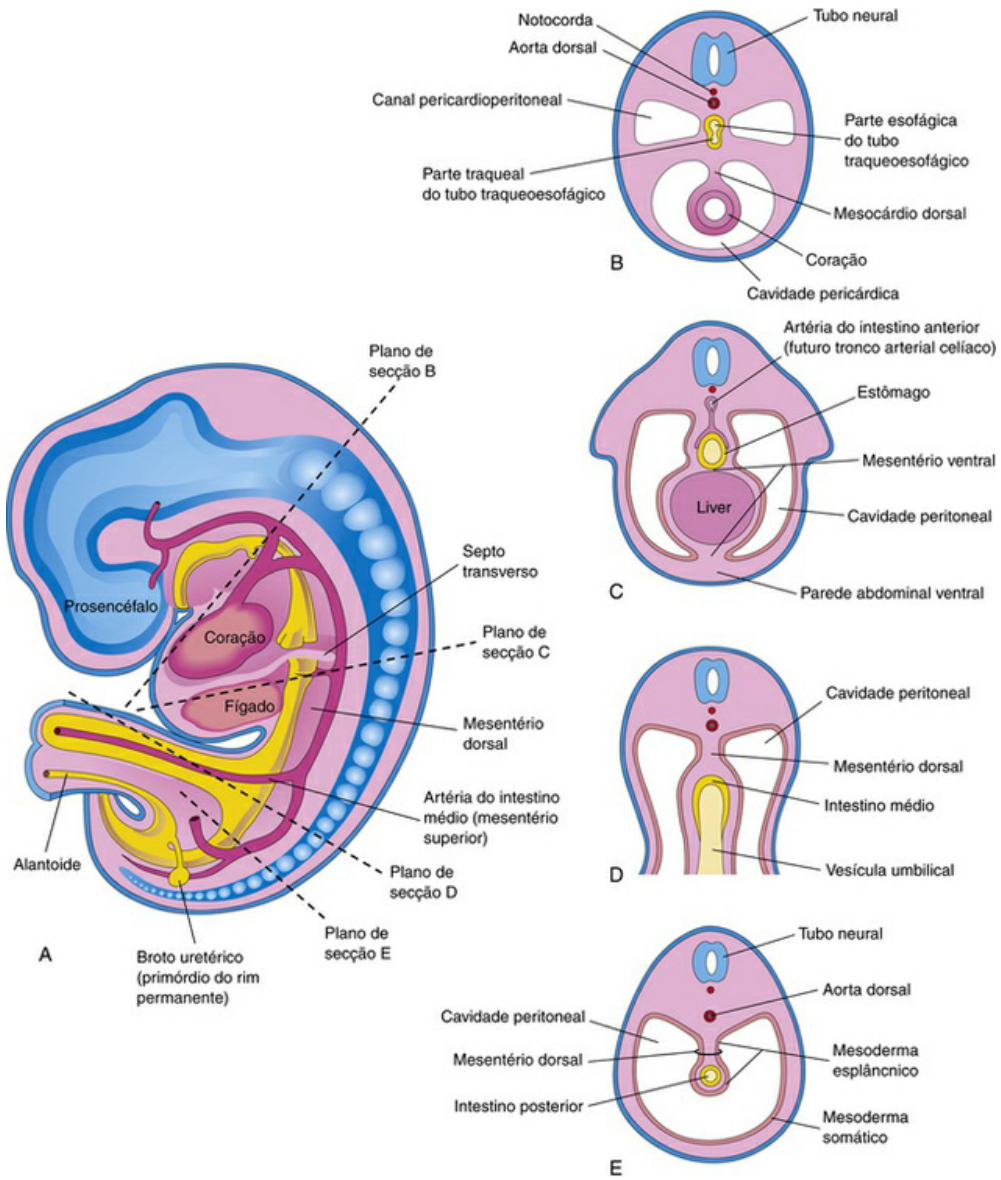


FIGURA 8-3 Ilustrações dos mesentérios e das cavidades do corpo no início da quinta semana de desenvolvimento. **A**, Secção sagital esquemática. Observe que o mesentério dorsal serve como um caminho para as artérias que suprem o intestino médio em desenvolvimento. Os nervos e os vasos linfáticos também passam entre as camadas do mesentério. **B-E**, Secções transversais através do embrião nos níveis indicados em **A**. O mesentério ventral desaparece, exceto na região terminal do esôfago, estômago e primeira parte do duodeno. Note-se que as partes direita e esquerda da cavidade peritoneal se separam em **C,** mas são contínuas em **E**.

- Uma cavidade pericárdica.
- Dois canais pericardioperitoneais.
- Uma cavidade peritoneal.

Essas cavidades possuem uma parede parietal, revestida por mesotélio (futura camada parietal do peritônio), que é derivado do mesoderma somático e uma parede visceral, também coberta por mesotélio (futura camada visceral do peritôneo), que é derivado do mesoderma esplâncnico (Fig. 8-3*E*). A **cavidade peritoneal** é conectada com o celoma extraembrionário no umbigo (Fig. 8-4*A* e *D*). A cavidade perde sua conexão com o celoma extraembrionário durante a 11ª semana de gestação, quando os intestinos no cordão umbilical, retornam ao abdome (Capítulo 11, Fig. 11-13*C*).

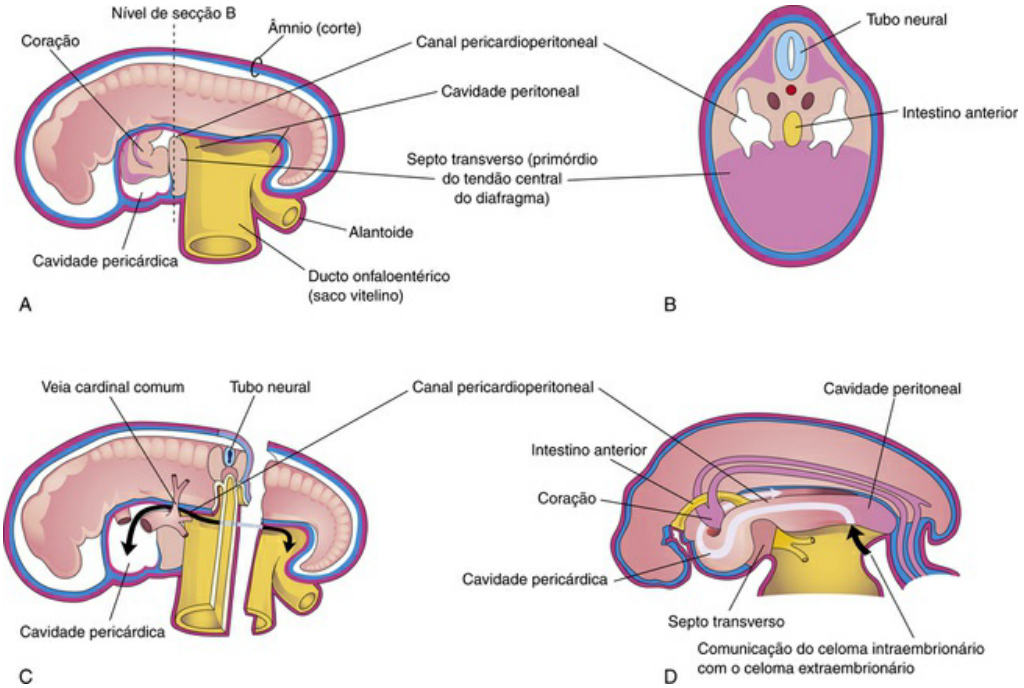


FIGURA 8-4 Desenhos esquemáticos de um embrião (aproximadamente 24 dias). **A**, A parede lateral da cavidade pericárdica foi removida para mostrar o coração primitivo. **B**, Secção transversal do embrião ilustra a relação dos canais pericardioperitoneais com o septo transverso (primórdio do tendão central do diafragma) e do intestino anterior. **C**, Vista lateral do embrião com o coração removido. O embrião também foi seccionado transversalmente para mostrar a continuidade dos celomas intra e extraembrionário (*seta*). **D**, O desenho mostra os canais pericardioperitoneais resultantes da parede dorsal da cavidade pericárdica que passam em cada um dos lados do intestino anterior para juntar-se à cavidade peritoneal. A *seta* indica a comunicação do celoma extraembrionário com o celoma intraembrionário e a continuidade do celoma intraembrionário nessa fase.

Durante a formação da prega cefálica, o **coração** e a **cavidade pericárdica** são realocados ventralmente, ficando anterior ao intestino anterior (Fig. 8-2*B*). Como resultado, a cavidade pericárdica abre-se nos **canais pericardioperitoneais**, que passam dorsalmente ao intestino anterior (Fig. 8-4*B*). Depois do dobramento embrionário, a parte caudal do intestino anterior, do intestino médio e do intestino posterior ficam suspensas na cavidade peritoneal a partir da parede abdominal dorsal pelo **mesentério dorsal** (Figs. 8-2*F* e 8-3*B*, *D* e *E*).

Mesentérios

Um **mesentério** é uma camada dupla de peritônio, que começa como uma extensão do peritônio visceral que reveste um órgão. O mesentério liga o órgão à parede do corpo e transmite vasos e nervos a ele. Transitoriamente, os **mesentérios dorsal e ventral** dividem a cavidade peritoneal em metades direita e esquerda (Fig. 8-3*C*). O mesentério ventral logo desaparece (Fig. 8-3*E*), exceto onde ele está ligado à parte caudal do intestino anterior (primórdio do estômago e parte proximal do duodeno). A cavidade peritoneal, em seguida, transforma-se em um espaço contínuo (Fig. 8-4*D*). As artérias que irrigam o intestino primitivo – tronco arterial celíaco (intestino anterior), a artéria mesentérica superior (intestino médio) e a artéria mesentérica inferior (intestino posterior) – passam entre as camadas do mesentério dorsal (Fig. 8-3*C*).

Divisão da Cavidade do Corpo Embrionário

Cada canal pericardioperitoneal encontra-se lateralmente à parte proximal do intestino anterior (futuro esôfago) e dorsal ao **septo transverso** - uma placa de tecido mesodérmico que ocupa o espaço entre a cavidade torácica e o ducto onfaloentérico (Fig. 8-4*A* e *B*).

O septo transverso é o primórdio do tendão central do diafragma. Formam-se divisórias em cada canal pericardioperitoneal separando a cavidade pericárdica das cavidades pleurais e as cavidades pleurais da cavidade peritoneal. Devido ao crescimento dos brotos brônquicos (primórdio dos brônquios e dos pulmões) nos canais pericardioperitoneais, um par de cristas membranosas é produzido na parede lateral de cada canal (Fig. 8-5*A* e *B*):

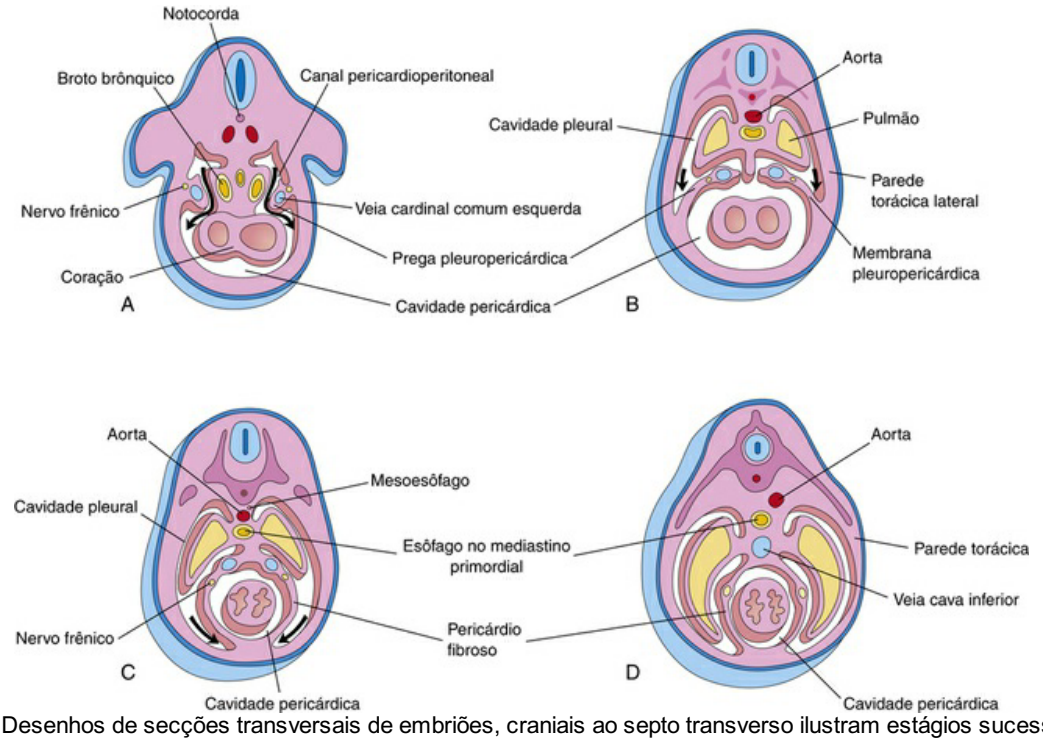


FIGURA 8-5 Desenhos de secções transversais de embriões, craniais ao septo transverso ilustram estágios sucessivos na separação das cavidades pleurais da cavidade pericárdica. O crescimento e o desenvolvimento dos pulmões, a expansão das cavidades pleurais e a formação do pericárdio fibroso também são mostrados. **A**, Com cinco semanas. As *setas* indicam as comunicações entre os canais pericardioperitoneais e a cavidade pericárdica. **B**, Com seis semanas. As *setas* indicam o desenvolvimento das cavidades pleurais à medida que elas se expandem dentro da parede do corpo. **C**, Com sete semanas. A expansão das cavidades pleurais ventralmente em torno do coração é mostrada. As membranas pleuropericárdicas são agora fundidas no plano mediano e com o mesoderma ventral ao esôfago. **D**, Com oito semanas. A continuação da expansão dos pulmões e das cavidades pleurais e a formação do pericárdio fibroso e da parede torácica são ilustradas.

- As cristas craniais – pregas pleuropericárdicas – estão localizadas superiormente aos pulmões em desenvolvimento.
- As cristas caudais – pregas pleuroperitoneais – estão localizadas inferiormente aos **pulmões.**

Defeito pericárdico congênito

A formação defeituosa e/ou a fusão das membranas pleuropericárdicas que separam as cavidades pleurais e pericárdicas é incomum. Essa anomalia resulta num defeito congênito do pericárdio, geralmente assintomático e no lado esquerdo. Consequentemente, a cavidade pericárdica comunica-se com a cavidade pleural. Em casos muito incomuns, uma parte do átrio esquerdo do coração hernia-se na cavidade pleural a cada batimento cardíaco.

Membranas Pleuropericárdicas

À medida que as pregas pleuropericárdicas aumentam, elas formam divisórias que separam a cavidade pericárdica das cavidades pleurais. Essas partições – as **membranas pleuropericárdicas** – contêm as veias cardinais comuns (Figs. 8-4*C* e 8-5*A*), que drenam o sistema venoso no seio venoso do coração. Inicialmente, os brotos **brônquicos** são pequenos em relação ao coração e a cavidade pericárdica (Fig. 8-5*A*). Eles logo crescem lateralmente a partir da extremidade caudal da traqueia para dentro dos **canais pericardioperitoneais** (futuros canais pleurais). À medida que as cavidades pleurais primordiais se expandem ventralmente em torno do coração, elas se estendem para dentro da parede do corpo, dividindo o mesênquima em:

- Uma camada externa que se torna a parede torácica.
- Uma camada interna que se torna o pericárdio fibroso, a camada externa do saco pericárdico que envolve o coração (Fig. 8-5*C* e *D*).

As membranas pleuropericárdicas projetam-se nas extremidades craniais dos canais pericardioperitoneais (Fig. 8-5*B*). Com o crescimento subsequente das veias cardinais comuns, o deslocamento posicional do coração e a expansão das cavidades pleurais, as membranas tornam-se pregas parecidas com mesentério que se estendem a partir da parede torácica lateral. Em torno da sétima semana, as membranas fundem-se com o mesênquima ventral ao esôfago, que separa a cavidade pericárdica das cavidades pleurais (Fig. 8-5*C*). Esse

mediastino primordial consiste de uma massa de mesênquima que se estende a partir do esterno até a coluna vertebral, que separa os pulmões em desenvolvimento (Fig. 8-5*D*). A abertura pleuropericárdica direita fecha-se ligeiramente um pouco mais cedo do que a esquerda e produz uma membrana pleuropericárdica maior.

Membranas Pleuroperitoneais

Conforme as pregas pleuroperitoneais aumentam, elas projetam-se nos canais pericardioperitoneais. Gradualmente, as pregas tornam-se membranosas, formando as **membranas pleuroperitoneais** (Figs. 8-6 e 8-7). Essas membranas terminam por separar as cavidades pleurais da cavidade peritoneal. As membranas pleuroperitoneais são produzidas quando os pulmões em desenvolvimento e as cavidades pleurais se expandem e invadem a parede do corpo. Elas estão ligadas dorsolateralmente à parede abdominal e, inicialmente, suas bordas livres crescentes projetam-se para a extremidade caudal dos **canais pericardioperitoneais**.

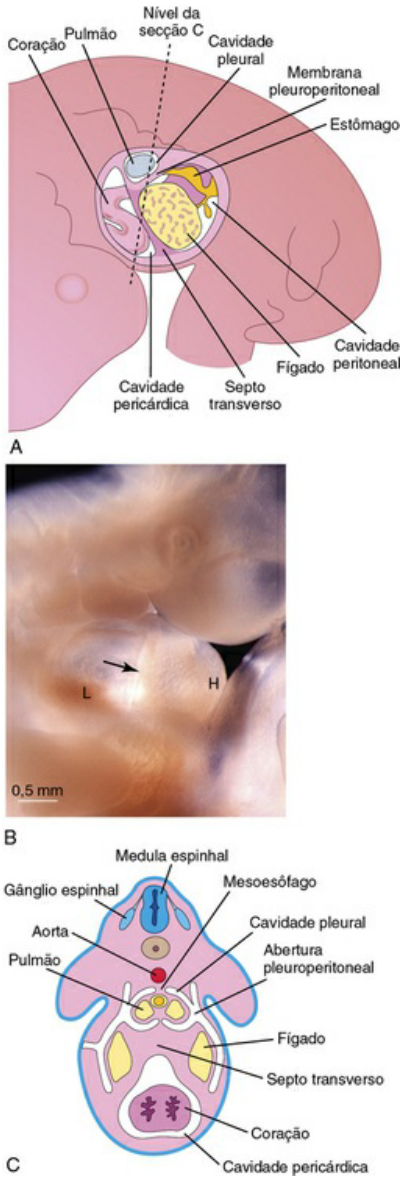


FIGURA 8-6 **A**, As cavidades corporais primordiais são vistas a partir do lado esquerdo após a remoção da parede lateral do corpo. **B**, A fotografia de um embrião de cinco semanas de idade mostra o desenvolvimento do septo transverso (*seta*), tubo cardíaco (H) e do fígado (L). **C**, A secção transversal de um embrião no nível mostrado em **A**.

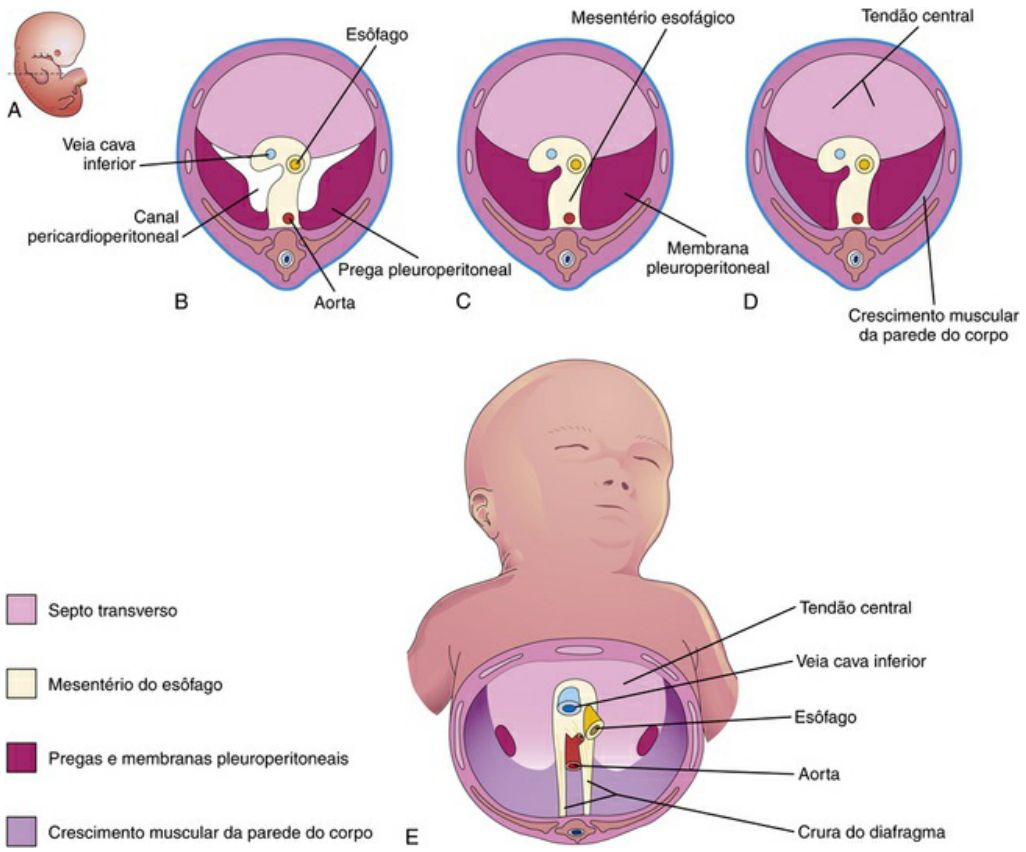


FIGURA 8-7 Desenvolvimento do diafragma. **A**, Vista lateral de um embrião ao final da quinta semana (tamanho real) indicando o nível das secções **B-D**. **B**, A secção transversal mostra as membranas pleuroperitoneais não fundidas. **C,** Secção semelhante no final da sexta semana após a fusão das membranas pleuroperitoneais com os outros dois componentes do diafragma. **D**, A secção transversal de um feto de 12 semanas depois do crescimento do quarto componente do diafragma proveniente da parede do corpo. **E**, Vista inferior do diafragma de um neonato indicando a origem embriológica dos seus componentes.

Durante a sexta semana de gestação, as membranas pleuroperitoneais estendem-se ventromedialmente até suas bordas livres se fundirem com o mesentério dorsal do esôfago e do septo transverso (Fig. 8-7*C*). Este separa as cavidades pleurais da cavidade peritoneal. O fechamento das aberturas pleuroperitoneais é completado pela migração de mioblastos (células musculares primordiais) nas membranas pleuroperitoneais (Fig. 8-7*E*). A abertura pleuroperitoneal no lado direito fecha um pouco antes que a esquerda. A razão para isso é incerta, mas pode estar relacionada com o tamanho relativamente grande do lobo direito do fígado, nessa fase de desenvolvimento.

Desenvolvimento do diafragma

O diafragma é uma partição musculotendinosa em forma de cúpula que separa as cavidades torácica e abdominal. É uma estrutura composta que se desenvolve a partir de quatro componentes embrionários (ver Fig. 8-7):

- Septo transverso.
- Membranas pleuroperitoneais.
- Mesentério dorsal do esôfago.
- Crescimento muscular a partir das paredes laterais do corpo.

Vários genes candidatos, no braço longo do cromossomo 15 (15q), desempenham um papel crítico no desenvolvimento do diafragma.

Septo Transverso

O septo transverso cresce dorsalmente a partir da parede ventrolateral do corpo e forma uma divisão semicircular que separa o coração do fígado (Fig. 8-6*A*). O septo, que é composto de tecido mesodérmico, forma o **tendão central do diafragma** (Fig. 8-7*D* e *E*). Após a cabeça dobrar ventralmente durante a quarta semana, o septo forma uma espessa partição de tecido conjuntivo incompleto entre as cavidades abdominal e do pericárdio (Fig. 8-4). O septo não separa completamente a cavidades torácica e abdominal.

Durante o desenvolvimento inicial, uma grande parte do fígado está incorporada ao septo transverso. Existem grandes aberturas, os canais pericardioperitoneais, ao longo dos lados do esôfago (Fig. 8-7*B*). O septo se expande e se funde com o mesentério dorsal do esôfago e com as membranas pleuroperitoneais (Fig. 8-7*C*).

Membranas Pleuroperitoneais

As membranas pleuroperitoneais fundem-se com o mesentério dorsal do esôfago e do septo transverso (Fig. 8-7*C*). Isso completa a partição entre as cavidades torácica e abdominal e forma o **diafragma primordial**. Apesar de as membranas pleuroperitoneais formarem grandes porções do diafragma fetal precoce, representam relativamente pequenas porções do diafragma do neonato (Fig. 8-7*E*).

Mesentério Dorsal do Esôfago

O septo transverso e as membranas pleuroperitoneais fundem-se com o mesentério dorsal do esôfago. Esse mesentério constitui a porção mediana do diafragma. A **crura do diafragma**, um par de feixes musculares divergentes, que lembram pernas que se cruzam no plano anterior mediano à aorta (Fig. 8-7*E*), desenvolve-se a partir de mioblastos que crescem no mesentério dorsal do esôfago.

Crescimento Muscular das Paredes Laterais do Corpo

Ao longo da 9ª à 12ª semana, os pulmões e as cavidades pleurais aumentam, alojando-se nas paredes laterais do corpo (Fig. 8-5). Durante esse processo, o tecido da parede do corpo é dividido em duas camadas:

- Uma camada externa que se torna parte da parede abdominal definitiva.
- Uma camada interna que contribui para as partes periféricas do diafragma, externas às partes derivadas das membranas pleuroperitoneais (Fig. 8-7*D* e *E*).

A extensão adicional das **cavidades pleurais** em desenvolvimento para o interior das paredes laterais do corpo formam os **recessos costodiafragmáticos** (Fig. 8-8*A* e *B*), que estabelecem a configuração em forma de cúpula característica do diafragma. Após o nascimento, os recessos costodiafragmáticos tornam-se alternadamente menores e maiores, conforme os pulmões se movem para dentro e para fora durante a inspiração e expiração.

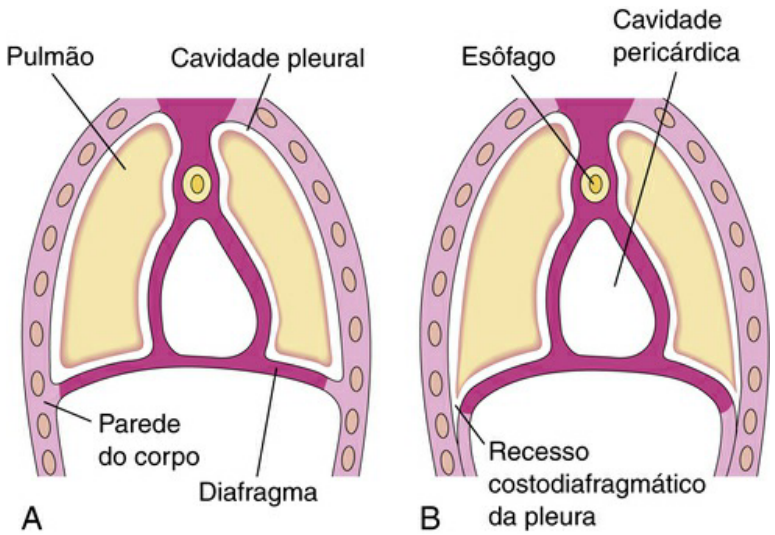


FIGURA 8-8 **A** e **B**, As extensões das cavidades pleurais para dentro das paredes do corpo, das partes periféricas do diafragma e dos recessos costodiafragmáticos e o estabelecimento da configuração em forma de cúpula característica do diafragma. Observe que o tecido da parede do corpo é adicionado perifericamente ao diafragma conforme os pulmões e cavidades pleurais aumentam.

Alterações Posicionais e Inervação do Diafragma

Durante a quarta semana de gestação, o septo transverso, antes do reposicionamento do coração, encontra-se localizado à frente do terceiro ao quinto par de somitos cervicais. Durante a quinta semana, os mioblastos dos

somitos migram para o interior do diafragma em desenvolvimento, levando suas fibras nervosas com eles. Consequentemente, os **nervos frênicos** que fornecem inervação motora para o diafragma surgem dos ramos primários ventrais do terceiro, quarto e quinto nervos espinais cervicais (Fig. 8-5*A* e *C*). Os três ramos de cada lado se juntam para formar um nervo frênico. Os nervos frênicos também fornecem fibras sensoriais às superfícies superiores e inferiores das cúpulas direita e esquerda do diafragma.

O crescimento rápido da parte dorsal do corpo do embrião resulta em uma aparente descida do diafragma. Por volta da sexta semana, o diafragma está no nível dos somitos torácicos. Os **nervos frênicos** têm agora um curso descendente. À medida que o diafragma aparece relativamente mais caudalmente no corpo, os nervos correspondentemente se alongam. No início da oitava semana, a parte dorsal do diafragma encontra-se no nível da primeira vértebra lombar. Devido à origem cervical dos nervos frênicos, eles possuem aproximadamente 30 cm de comprimento em adultos.

Os nervos frênicos no embrião adentram o diafragma pela passagem através das membranas pleuropericárdicas. Isto explica porque os nervos frênicos posteriormente se localizam sobre o pericárdio fibroso, o derivado adulto das membranas pleuropericárdicas (Fig. 8-5*C* e *D*).

Conforme as quatro partes do diafragma se fundem (Fig. 8-7), o mesênquima do septo transverso se estende para as outras três partes. Ele forma mioblastos que se diferenciam em músculo esquelético do diafragma. A borda costal recebe fibras sensoriais dos nervos intercostais inferiores devido à origem da parte periférica do diafragma a partir das paredes laterais do corpo (Fig. 8-7*D* e *E*).

Defeito posterolateral do diafragma

O único defeito congênito relativamente comum do diafragma é o defeito posterolateral (Fig. 8-9*A* e *B* e a Fig. 8-10), que ocorre em cerca de 1 a cada 2.200 recém-nascidos. Esse defeito está associado com a **hérnia diafragmática congênita** (**HDC**), que leva a herniação do conteúdo abdominal para a cavidade torácica.

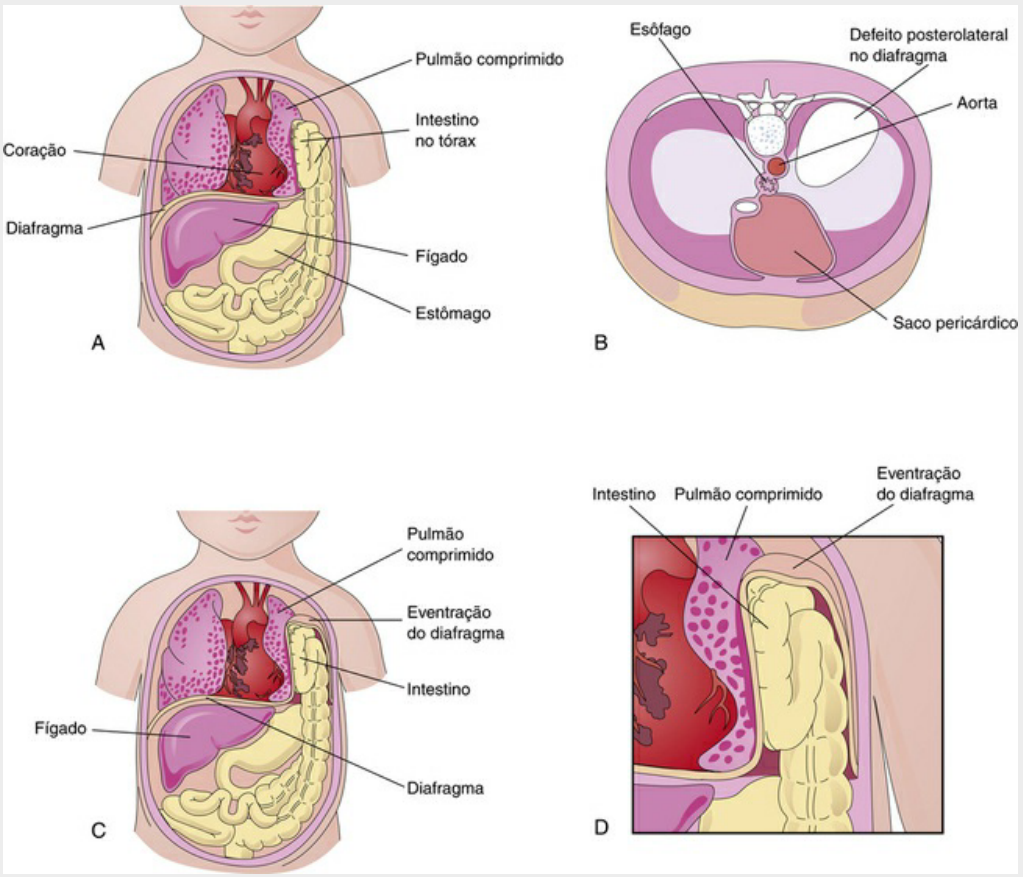


FIGURA 8-9 **A**, O diagrama mostra a herniação do intestino para dentro do tórax através de um defeito posterolateral no lado esquerdo do diafragma. Observe que o pulmão esquerdo está comprimido e hipoplásico. **B**, Desenho de um diafragma com um grande defeito posterolateral no lado esquerdo, devido à formação anormal e/ou fusão anormal da membrana pleuroperitoneal no lado esquerdo com o mesoesôfago e o septo transverso. **C** e **D**, Eventração do diafragma, resultante do desenvolvimento muscular defeituoso do diafragma. As vísceras abdominais são deslocadas para o tórax dentro de uma bolsa de tecido diafragmático.

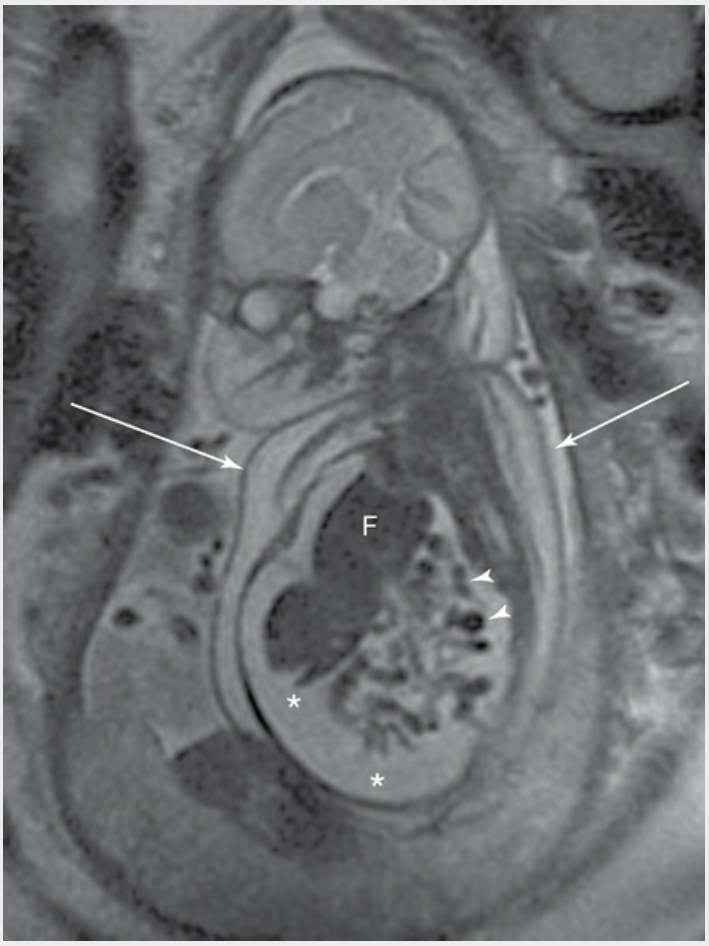


FIGURA 8-10 Imagem de ressonância magnética coronal de um feto com hérnia diafragmática congênita do lado direito. Observe o fígado (F) e as alças do intestino delgado (*cabeças de seta*) na cavidade torácica. A ascite está presente (*asteriscos*), com o acúmulo de líquido seroso na cavidade peritoneal e que se estende para dentro da cavidade torácica. As *setas* indicam espessamento anormal da pele.

Dificuldades respiratórias com risco de vida podem estar associadas com a HDC devido à inibição do desenvolvimento e da insuflação dos pulmões (Fig. 8-11). Além disso, a maturação pulmonar fetal pode ser retardada. O polidrâmnio (excesso de líquido amniótico) pode também estar presente. *A HDC é a causa mais comum de hipoplasia pulmonar. A região do gene candidato para a HDC tem sido descrita como uma mutação do gene do cromossomo 15q26, que inclui a formação de dedo de zinco (GATA6).*

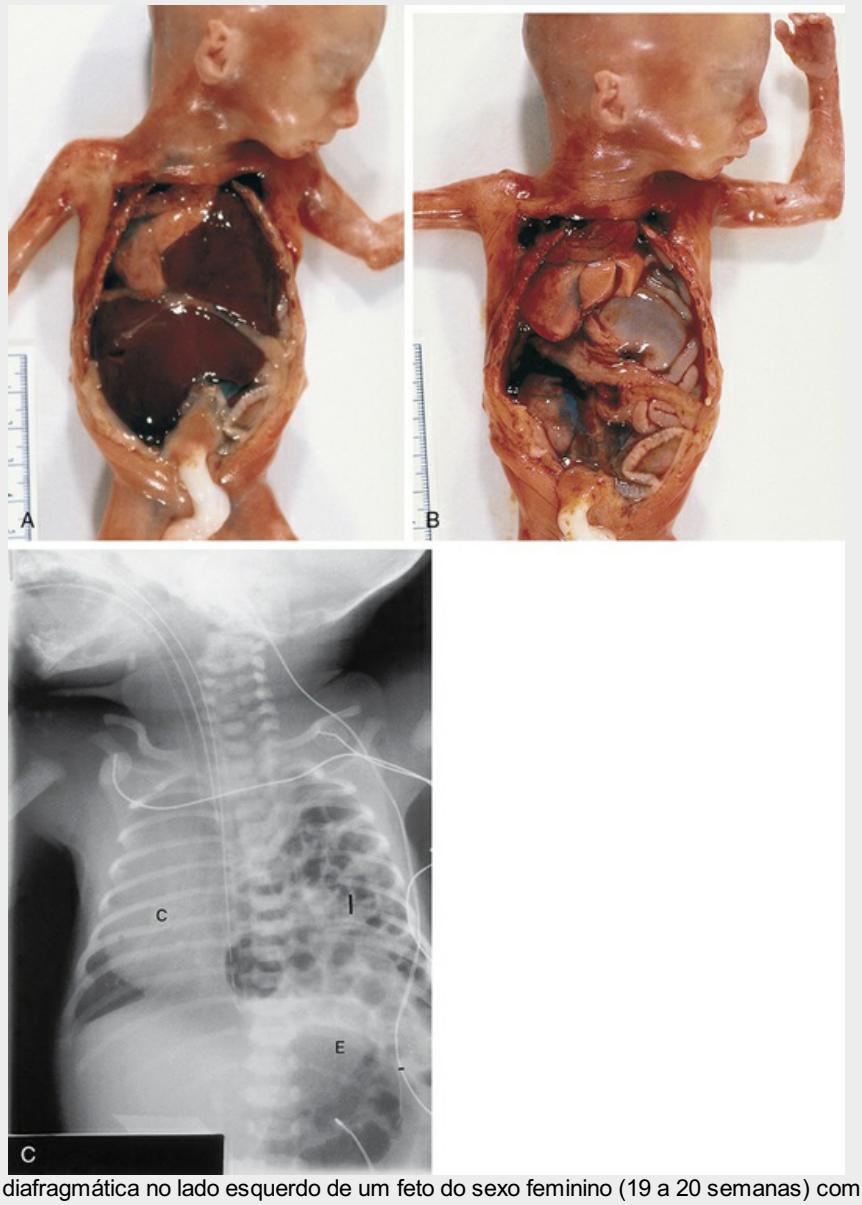


FIGURA 8-11 Hérnia diafragmática no lado esquerdo de um feto do sexo feminino (19 a 20 semanas) com herniação do fígado (**A**), do estômago e do intestino (**B**), por baixo do fígado para dentro da cavidade torácica esquerda. Observe a hipoplasia pulmonar visível após a remoção do fígado. **C**, Hérnia diafragmática (defeito posterolateral). A radiografia do tórax de um neonato mostra herniação de alças intestinais (*I*) para o lado esquerdo do tórax. Note-se que o coração (*C*) é deslocado para o lado direito e que o estômago (*E*) está no lado esquerdo da cavidade abdominal superior.

A HDC, normalmente unilateral, resulta de formação e/ou fusão defeituosa das membranas pleuroperitoneais com as outras três partes do diafragma (Fig. 8-7). Isso causa uma grande abertura na região posterolateral do diafragma. Como resultado, as cavidades peritoneal e pleural ficam contínuas uma a outra ao longo da parede posterior do corpo. Esse defeito congênito (por vezes referido como o forame de Bochdalek) ocorre no lado esquerdo em 85% a 90% dos casos. A preponderância dos defeitos no lado esquerdo pode estar relacionada ao fechamento precoce da abertura pleuroperitoneal direita. O diagnóstico pré-natal da HDC depende de exame de ultrassom e de imagem por ressonância magnética dos órgãos abdominais no tórax.

As membranas pleuroperitoneais normalmente fundem-se com os outros três componentes do diafragma até o final da sexta semana de gestação (Fig. 8-7*C*). Se um canal pleuroperitoneal permanece aberto quando os intestinos retornam ao abdome da hérnia fisiológica do cordão umbilical na 10ª semana, uma parte dos intestinos e outras vísceras podem passar para dentro do tórax. A presença de vísceras abdominais no tórax empurra os pulmões e o coração anteriormente e comprime os pulmões. Muitas vezes, o estômago, o baço e a maior parte dos intestinos herniam-se (Fig. 8-11). A mortalidade na HDC não resulta da existência de um defeito no diafragma ou da presença das vísceras abdominais no tórax, mas porque os pulmões são hipoplásicos devido à compressão durante o desenvolvimento.

A severidade das anormalidades de desenvolvimento pulmonares depende de quando e em que extensão as vísceras abdominais se herniam para dentro do tórax (isto é, o momento e o grau de compressão dos

pulmões do feto). O efeito sobre o pulmão ipsilateral (do mesmo lado) é maior, mas o pulmão contralateral também mostra alterações morfológicas. Se as vísceras abdominais estão na cavidade torácica ao nascimento, o início da respiração pode ser prejudicado. Os intestinos dilatam, o que compromete o funcionamento do coração e dos pulmões. Uma vez que os órgãos abdominais estão, na maioria das vezes, no lado esquerdo do tórax, o coração e o mediastino geralmente estão deslocados para a direita.

Os pulmões de bebês com HDC são muitas vezes hipoplásicos. O retardo de crescimento dos pulmões resulta da falta de espaço para que eles se desenvolvam normalmente. Para complicar ainda mais o curso neonatal está associado à hipertensão pulmonar resultante da diminuição da área da secção transversal vascular. A hipóxia também pode desencadear vasoconstrição pulmonar, que, em alguns casos, pode ser reversível com inalação de óxido nítrico, um vasodilatador pulmonar potente. Os pulmões tornam-se frequentemente aerados e atingem seu tamanho normal após a redução (reposicionamento) das vísceras herniadas e a reparação do defeito no diafragma. A detecção pré-natal de HDC ocorre em cerca de 50% dos casos. A maioria dos bebês com HDC agora sobrevive em função de melhorias na assistência respiratória.

Eventração do diafragma

Na eventração do diafragma, uma condição rara, metade do diafragma apresenta musculatura defeituosa e forma balões para dentro da cavidade torácica como uma camada aponeurótica (membranosa), formando uma **bolsa diafragmática** (Fig. 8-9*C* e *D*). As vísceras abdominais são deslocadas superiormente para dentro da bolsa do diafragma. Esse defeito resulta principalmente da falha do tecido muscular da parede do corpo de se estender para a membrana pleuroperitoneal no lado afetado.

A eventração do diafragma não é uma hérnia diafragmática verdadeira; é um deslocamento superior de vísceras para uma parte sacular do diafragma. No entanto, as manifestações clínicas da eventração diafragmática podem simular a HDC.

Gastrosquise e hérnia epigástrica congênita

A gastrosquise é uma fissura congênita na parede abdominal anterior que ocorre em cerca de 1 a cada 3.000 neonatos. Geralmente, há protrusão de vísceras. O local do defeito abdominal ocorre mais para a direita do cordão umbilical em vez de na linha média. Esse defeito difere de uma hérnia umbilical (Capítulo 11) em que o intestino fica descoberto e flutuando no líquido amniótico. Apesar de não ser uma cobertura verdadeira, uma camada inflamatória pode se formar secundária à exposição do intestino ao líquido amniótico. Se essa camada estiver presente, ao nascimento, o intestino parece estar coberto por uma membrana e as alças individuais não são facilmente visíveis. Esse defeito geralmente é detectado no período pré-natal, com o exame de ultrassonografia de rotina.

A hérnia epigástrica congênita, por outro lado, encontra-se na linha média como um abaulamento da parede abdominal, localizado entre o processo xifoide e o umbigo. O intestino não fica exposto ao líquido amniótico, pois permanece sendo coberto pela pele e tecidos subcutâneos.

A gastrosquise e as hérnias epigástricas resultam da falha na fusão completa das pregas laterais do corpo lateral com a parede abdominal anterior durante a quarta semana de gestação (Fig. 8-2*C* e *F*).

Hérnia de hiato congênita

A herniação de parte do estômago fetal pode ocorrer através de um **hiato esofágico** excessivamente largo – a abertura no diafragma através da qual o esôfago e os nervos vagos passam. Uma **hérnia hiatal** é geralmente adquirida durante a vida adulta; um hiato esofágico congenitamente aumentado pode ser fator predisponente em alguns casos.

Hérnia retroesternal (paraesternal)

Herniações podem ocorrer através do **hiato esternocostal** (também chamado forame de Morgagni) – a abertura para os vasos epigástricos superiores na área retroesternal. No entanto, eles são incomuns. Esse hiato está localizado entre as partes esternal e costal do diafragma. A herniação do intestino para dentro do saco pericárdico pode ocorrer, ou, pelo contrário, parte do coração pode descer para dentro da cavidade peritoneal na região epigástrica. Grandes defeitos são comumente associados aos defeitos de parede do corpo na região umbilical. Radiologistas e patologistas muitas vezes observaram herniações de gordura

através do hiato esternocostal; no entanto, elas geralmente não possuem significância clínica.

Diafragma acessório

Mais de 30 casos dessa anomalia rara conhecida como diafragma acessório foram relatados. Ela é mais frequente no lado direito e é associada à hipoplasia pulmonar e outras complicações respiratórias. Um diafragma acessório pode ser diagnosticado por imagem de ressonância magnética ou tomografia computadorizada. O tratamento é por excisão cirúrgica.

Sumário do desenvolvimento das cavidades do corpo, dos mesentérios e do diafragma

- O **celoma intraembrionário** começa a desenvolver-se perto do final da terceira semana. Na quarta semana, é uma cavidade em forma de ferradura no mesoderma cardiogênico e lateral. A flexura na cavidade representa a futura cavidade pericárdica e suas extensões laterais representam as futuras cavidades pleurais e peritoneais.
- Durante o dobramento do disco embrionário na quarta semana (Capítulo 5, Fig. 5-1*B*), as partes laterais do celoma intraembrionário se movem juntas na face ventral do embrião. Quando a parte caudal do mesentério ventral desaparece, as partes direita e esquerda do celoma intraembrionário emergem para formar a **cavidade peritoneal**.
- Conforme as partes peritoneais do celoma intraembrionário se reúnem, a camada esplâncnica do mesoderma envolve o intestino primitivo e o suspende a partir da parede dorsal do corpo por uma membrana peritoneal de duas camadas, do **mesentério dorsal**.
- As partes da camada parietal do mesoderma que revestem as cavidades peritoneal, pleural e pericárdica tornam-se o peritônio parietal, a pleura parietal e o pericárdio seroso, respectivamente.
- Por volta da sétima semana, a cavidade pericárdica embrionária comunica-se com a cavidade peritoneal através de **canais pericardioperitoneais** pareados. Durante a quinta e a sexta semanas, pregas (que mais tarde se tornarão membranas) formam-se perto das extremidades cranial e caudal dos canais.
- A fusão das membranas pleuropericárdicas craniais com o mesoderma ventral ao esôfago separa a cavidade pericárdica das **cavidades pleurais**. A fusão das membranas pleuroperitoneais caudais durante a formação do diafragma separa as cavidades pleurais da cavidade peritoneal.
- O diafragma se desenvolve a partir do septo transverso, do mesentério do esôfago, das pregas e membranas pleuroperitoneais e do crescimento muscular da parede do corpo.
- O diafragma divide a cavidade do corpo em cavidades torácica e peritoneal.
- Um defeito congênito (abertura) na membrana pleuroperitoneal no lado esquerdo se torna uma HDC.

Problemas de Orientação Clínica

Caso 8-1

Um recém-nascido teve insuficiência respiratória grave. O abdome está incomumente plano e movimentos peristálticos intestinais foram ouvidos sobre o lado esquerdo do tórax.

- De qual defeito congênito você suspeitaria?
- Explique a base dos sinais descritos.
- Como o diagnóstico provável seria estabelecido?

Caso 8-2

A ultrassonografia de tórax de uma criança revelou intestino no saco pericárdico.

- Qual defeito congênito resulta em herniação do intestino na cavidade pericárdica?
- Qual é a base embriológica desse defeito?

Caso 8-3

HDC (hérnia diafragmática congênita) foi diagnosticada durante um exame de ultrassonografia pré-natal.

- Quão comum é o defeito posterolateral do diafragma?
- Como você acha que um recém-nascido com essa suspeita diagnóstica deve ser posicionado?
- Por que este tratamento posicional deve ser feito?
- Descreva brevemente o reparo cirúrgico de HDC.

Caso 8-4

Um bebê nasceu com uma hérnia no plano mediano, entre o processo xifoide e o umbigo.

- Como é chamada esse tipo de hérnia?
- É comum?
- Qual é a base embriológica desse defeito congênito?

A discussão desses problemas é apresentada no Apêndice na parte final deste livro.

Bibliografia e leituras sugeridas

Badillo, A., Gingalewski, C. Congenital diaphragmatic hernia: treatment and outcome. *Semin Perinatol*. 2014; 38:92.

Clugston, R. D., Greer, J. J. Diaphragmatic development and congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg*. 2007; 16:94.

Groth, S. S., Andrade, R. S. Diaphragmatic eventration. *Thorac Surg Clin*. 2009; 19:511.

Hayashi, S., Fukuzawa, Y., Rodríguez-Vázquez, J. F., et al. Pleuroperitoneal canal closure and the fetal adrenal gland. *Anat Rec*. 2011; 294:633.

Hedrick, H. L. Management of prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg*. 2013; 22:37.

Mayer, S., Metzger, R., Kluth, D. The embryology of the diaphragm. *Semin Pediatr Surg*. 2011; 20:161.

Merrell, A. J., Kardon, G. Development of the diaphragm—a skeletal muscle essential for mammalian respiration. *FEBS J*. 2013; 280:4026.

Moore, K. L., Dalley, A. F., Agur, A. M.R. *Clinically oriented anatomy*, ed 7. Baltimore: Williams & Wilkins; 2014.

Wells, L. J. Development of the human diaphragm and pleural sacs. *Contrib Embryol*. 1954; 35:107.

Yu, L., Bennett, J. T., Wynn, J., et al. Whole exome sequencing identifies de novo mutations in GATA6 associated with congenital diaphragmatic hernia. *J Med Genet*. 2014; 51:197.

CAPÍTULO 9

Aparelho Faríngeo, Face e Pescoço

Arcos Faríngeos
- Componentes dos Arcos Faríngeos

Bolsas Faríngeas
- Derivados das Bolsas Faríngeas

Sulcos Faríngeos

Membranas Faríngeas

Desenvolvimento da Glândula Tireoide
- Histogênese da Glândula Tireoide

Desenvolvimento da Língua
- Papilas e Corpúsculos Gustativos da Língua
- Inervação da Língua

Desenvolvimento das Glândulas Salivares

Desenvolvimento da Face

Desenvolvimento das Cavidades Nasais
- Seios Paranasais

Desenvolvimento do Palato
- Palato Primário
- Palato Secundário

Resumo do Aparelho Faríngeo, Face e Pescoço

Problemas de Orientação Clínica

O **aparelho faríngeo** é formado por arcos, bolsas, sulcos e membranas faríngeas (Fig. 9-1). Essas estruturas embrionárias iniciais contribuem para a formação da face e do pescoço.

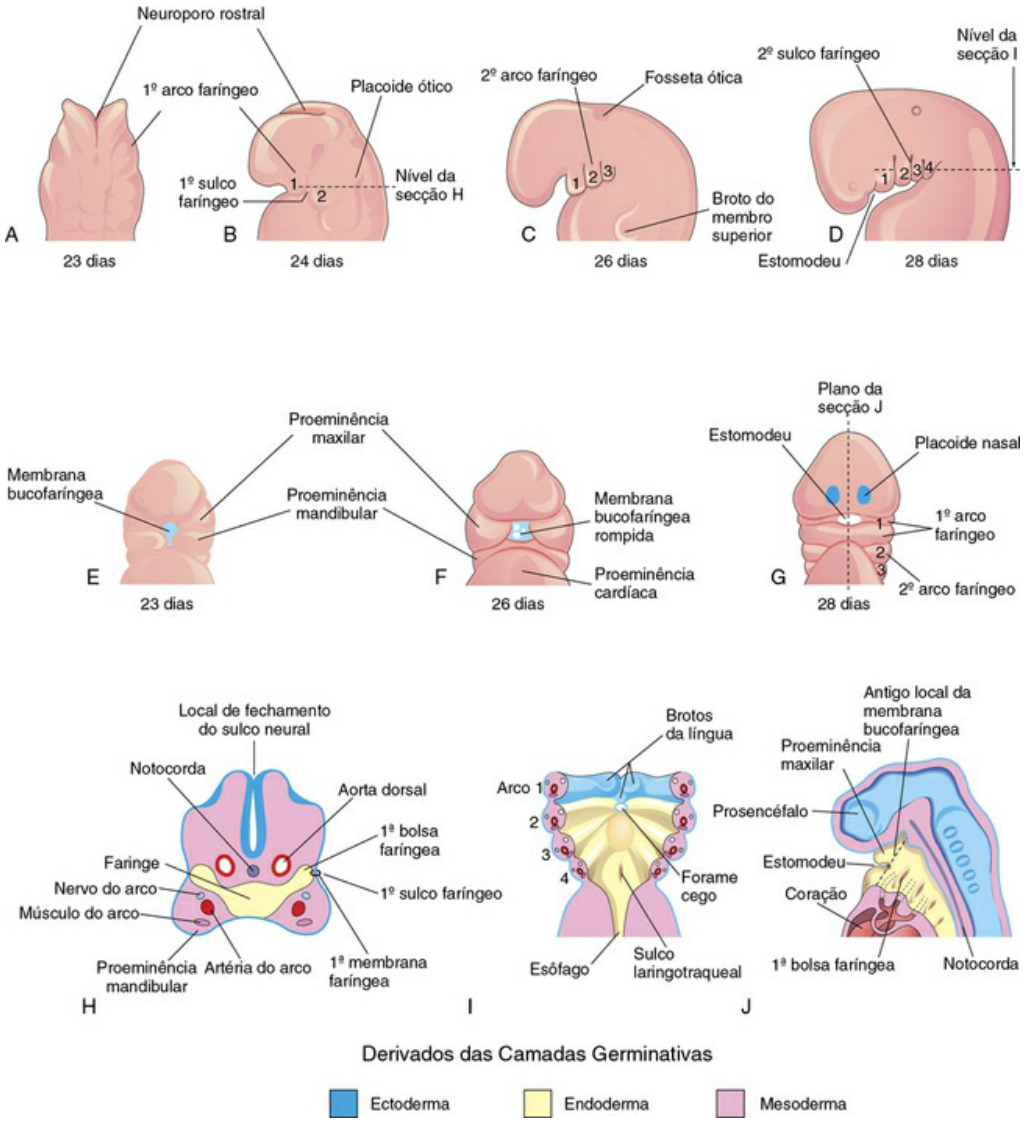


FIGURA 9-1 Aparelho faríngeo. **A**, Vista dorsal da parte superior de um embrião de 23 dias. **B-D**, Vistas laterais mostram o desenvolvimento posterior dos arcos faríngeos. **E-G**, Vista ventral ou facial mostra a relação entre o primeiro arco e o estomodeu. **H**, Secção horizontal através da região cranial de um embrião. **I**, Secção similar mostra os componentes do arco e do assoalho da faringe primitiva. **J**, Secção sagital da região cranial de um embrião mostra as aberturas das bolsas na parede lateral da faringe primitiva.

Arcos faríngeos

Os arcos faríngeos começam a se desenvolver no início da quarta semana, quando as **células da crista neural** migram para as futuras regiões da cabeça e do pescoço (Capítulo 5, Fig. 5-5). *A sinalização Sonic hedgehog desempenha um papel importante na formação dos primeiros arcos faríngeos*. O primeiro par de arcos, as **mandíbulas primordiais**, aparece como elevações superficiais laterais à faringe em desenvolvimento (Fig. 9-1*A* e *B*). Outros arcos logo aparecem como cristas em cada lado das futuras regiões da cabeça e pescoço (Fig. 9-1*C* e *D*). Ao final da quarta semana, quatro pares de arcos são visíveis externamente (Fig. 9-1*D*). O quinto e o sexto arco são rudimentares e não são visíveis na superfície do embrião.

Os arcos faríngeos são separados pelos sulcos faríngeos (fendas). Como os arcos, os sulcos são numerados em uma sequência craniocaudal (Fig. 9-1*D*). O **primeiro arco** separa-se nas proeminências maxilar e mandibular (Fig. 9-2; Fig. 9-1*E*). A **proeminência maxilar** forma a maxila, o osso zigomático e uma porção do osso vômer. A **proeminência mandibular** forma a mandíbula e o osso temporal escamoso. Juntamente com o terceiro arco, o **segundo arco** (arco hioide) contribui para a formação do osso hioide.

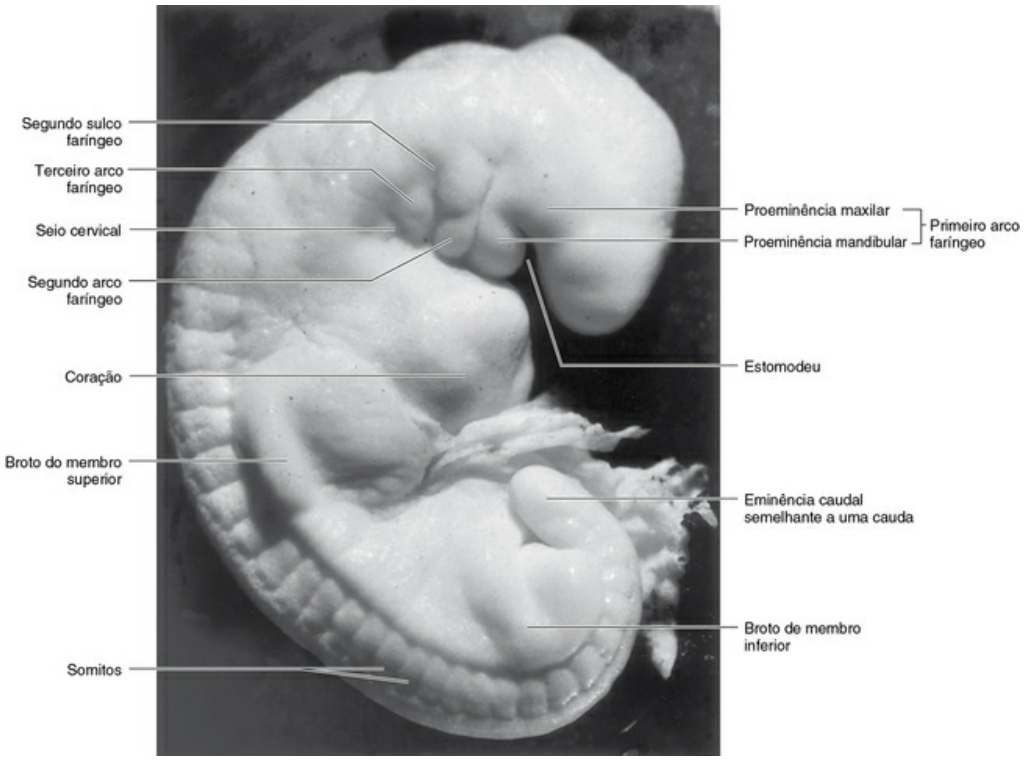


FIGURA 9-2 Fotografia de um embrião humano no estágio 13, com 4,5 semanas.

Os arcos sustentam as paredes laterais da **faringe primitiva**, que se derivam da parte cranial do intestino anterior. O estomodeu (boca primitiva) inicialmente aparece como uma ligeira depressão do ectoderma superficial (Fig. 9-1*D* e *G*). Ele está separado da cavidade da faringe primitiva por uma membrana bilaminar, a **membrana bucofaríngea**, que é composta externamente por ectoderma e internamente por endoderma (Fig. 9-1*E* e *F*). Essa membrana rompe-se com aproximadamente 26 dias, fazendo com que a faringe e o intestino anterior se comuniquem com a cavidade amniótica. O revestimento ectodérmico do primeiro arco forma o epitélio oral.

Componentes dos Arcos Faríngeos

Cada arco consiste em um centro de **mesênquima** (tecido conjuntivo embrionário) e é recoberto externamente por ectoderma e internamente por endoderma (Fig. 9-1*H* e *I*). Originalmente, o mesênquima é derivado do mesoderma, durante a terceira semana; durante a quarta semana, a maior parte do mesênquima é derivada das **células da crista neural**, que migram para os arcos. A migração das células da crista neural para os arcos e sua diferenciação em mesênquima produz as **prominências maxilar** e **mandibular** (Fig. 9-2), além de todo o tecido conjuntivo, incluindo a derme (camada da pele) e o músculo liso.

Coincidindo com a migração das células da crista neural, o **mesoderma miogênico** das regiões paraxiais movem-se para cada arco, formando um núcleo central do **primórdio do músculo**. As células endoteliais nos arcos são derivadas do mesoderma lateral e de **angioblastos** invasivos (células que se diferenciam em endotélio dos vasos sanguíneos) que se movem para dentro dos arcos. O **endoderma faríngeo** desempenha um papel fundamental na regulação do desenvolvimento dos arcos.

Um arco faríngeo típico contém diversas estruturas:

- Uma **artéria** que se origina do **tronco arterioso** do coração primitivo (Fig. 9-3*B*) e passa ao redor da faringe primitiva para entrar na aorta dorsal.

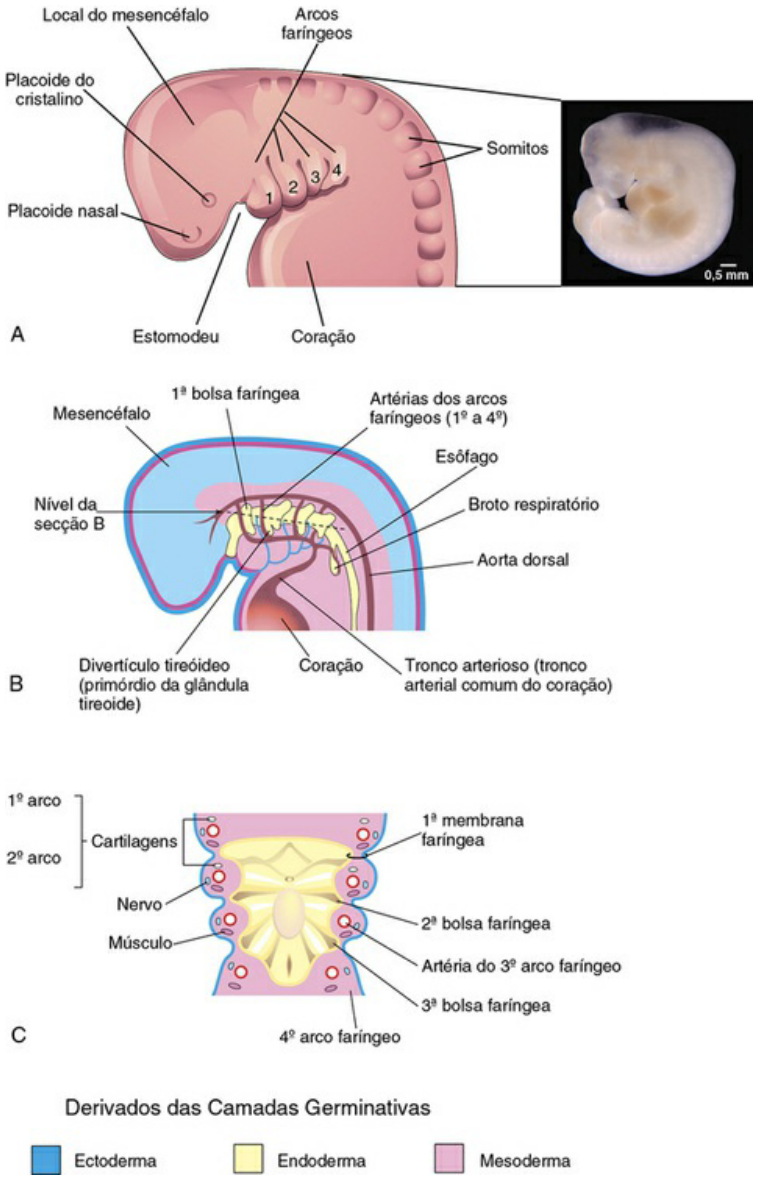


FIGURA 9-3 **A**, Desenho das regiões da cabeça, do pescoço e da porção torácica de um embrião com aproximadamente 28 dias de gestação mostra o aparelho faríngeo. *Em detalhe*, Fotografia de um embrião com aproximadamente a mesma idade do mostrado em **A**. **B**, Desenho esquemático mostra as bolsas e as artérias dos arcos. **C**. Secção horizontal através do embrião mostra o assoalho da faringe primitiva e a camada germinativa de origem dos componentes dos arcos.

- Uma **haste cartilaginosa que** forma o esqueleto do arco.
- Um **componente muscular** que se diferencia nos músculos da cabeça e do pescoço.
- **Nervos sensoriais e motores** que suprem a mucosa (tecido de revestimento) e os músculos derivados de cada arco. Os nervos que crescem nos arcos são derivados do neuroectoderma do encéfalo primitivo.

Destino dos Arcos Faríngeos

Os arcos faríngeos contribuem extensivamente para a formação da face, das cavidades nasais, da boca, da laringe, da faringe e do pescoço (Figs. 9-3 e 9-25). Durante a quinta semana, o segundo arco aumenta e recobre o terceiro e o quarto arcos, formando uma depressão ectodérmica, o **seio cervical** (Figs. 9-2 e 9-7). Ao final da sétima semana, o segundo até o quarto sulcos faríngeos e o seio cervical desaparecem, dando ao pescoço um contorno liso.

Derivados das Cartilagens dos Arcos Faríngeos

A extremidade dorsal da **cartilagem do primeiro arco** (cartilagem de Meckel) está intimamente relacionada com o desenvolvimento da orelha. No início do desenvolvimento, pequenos nódulos soltam-se da parte proximal da cartilagem e formam dois dos ossos da orelha média, o **martelo** e a **bigorna** (Fig. 9-4 e Tabela 9-1). A porção média da cartilagem regride, mas seu pericôndrio (membrana de tecido conjuntivo em torno da cartilagem) forma o *ligamento anterior do martelo* e o *ligamento esfenomandibular*.

Tabela 9-1
Estruturas Derivadas dos Componentes dos Arcos Faríngeos

ARCOS*	NERVOS CRANIANOS	MÚSCULOS	ESTRUTURAS ESQUELÉTICAS	LIGAMENTOS
Primeiro (mandibular)	Trigêmeo (NC V)†	Músculos da mastigação‡ Milo-hióideo e ventre anterior do digástrico Tensor do tímpano Tensor do véu palatino	Martelo Bigorna	Ligamento anterior do martelo Ligamento esfenomandibular
Segundo (hioide)	Facial (NC VII)	Músculos da expressão facial§ Estapédio Estilo-hióideo Ventre posterior do digástrico	Estribo Processo estiloide Corno menor do osso hioide	Ligamento estilo-hióideo
Terceiro	Glossofaríngeo (NC IX)	Estilofaríngeo	Corno maior do osso hioide	
Quarto e sexto¶	Ramo laríngeo superior do vago (NC X) Ramo laríngeo recorrente do vago (NC X)	Cricotireóideo Levantador do véu palatino Constritores da faringe Músculos intrínsecos da laringe Músculos estriados do esôfago	Cartilagem tireoide Cartilagem cricoide Cartilagem aritenoide Cartilagem corniculada Cartilagem cuneiforme	

*Os derivados das artérias dos arcos faríngeos estão descritos na Fig. 13-38 no Capítulo 13.

†A divisão oftálmica do quinto nervo craniano (NC V) não supre nenhum componente dos arcos faríngeos.

‡Temporal, masseter, pterigóideos medial e lateral.

§Bucinador, auricular, frontal, platisma, orbicular da boca e orbicular dos olhos.

¶O quinto arco faríngeo frequentemente está ausente. Quando presente, é rudimentar e geralmente não apresenta barra cartilaginosa reconhecível. Os componentes cartilaginosos do quarto e do sexto arcos se fundem para formar a cartilagem da laringe.

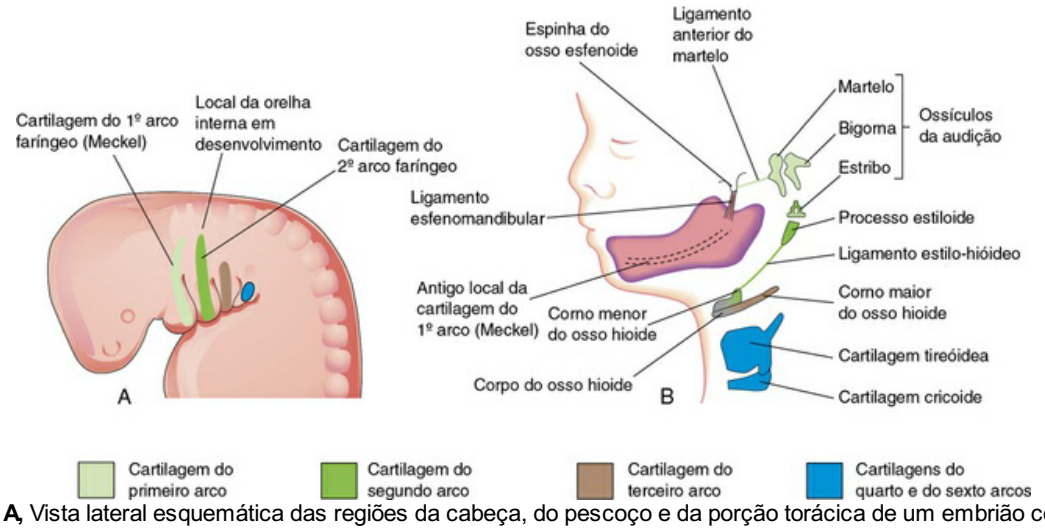


FIGURA 9-4 **A**, Vista lateral esquemática das regiões da cabeça, do pescoço e da porção torácica de um embrião com 4 semanas mostra a localização das cartilagens nos arcos faríngeos. **B**, Vista semelhante de um feto com 24 semanas mostra os derivados das cartilagens dos arcos. A mandíbula é formada pela ossificação intramembranosa do tecido mesenquimal ao redor da cartilagem do primeiro arco. A cartilagem atua como um molde para o desenvolvimento da mandíbula, mas não contribui diretamente para sua formação. Ocasionalmente, a ossificação da cartilagem do segundo arco pode se estender do processo estiloide ao longo do ligamento estilo-hióideo. Quando isto ocorre, isto pode causar dor na região da tonsila palatina.

As porções ventrais das cartilagens do primeiro arco formam o primórdio da mandíbula em forma de ferradura, e acompanhando seu crescimento, elas guiam sua **morfogênese** inicial. Cada metade da mandíbula forma-se lateralmente em estreita associação com sua cartilagem. A cartilagem desaparece à medida que a mandíbula se desenvolve em torno dela por **ossificação intramembranosa** (Fig. 9-4*B*). *Múltiplas vias de sinalização envolvendo expressão de genes homeobox (*BMP, PRRX1, *e* PRRX2*) e fatores de crescimento de fibroblasto regulam a morfogênese da mandíbula.*

Uma cartilagem primitiva independente, próxima à extremidade dorsal da **cartilagem do segundo arco** (cartilagem de Reichert), participa no desenvolvimento da orelha. Ela contribui para a formação do **estribo da orelha média** e o **processo estiloide do osso temporal** (Fig. 9-4*B*). A cartilagem entre o processo estiloide e o

osso hioide regride; seu *pericôndrio* (membrana de tecido conjuntivo) forma o ligamento **estilo-hióideo**. A extremidade ventral da cartilagem do segundo arco ossifica-se para formar o **corno menor** (chifre menor) (Fig. 9-4*B*).

A **cartilagem do terceiro arco**, localizada na porção ventral do arco, ossifica-se para formar o **corno maior** do osso hioide. O **corpo do osso hioide** é formado pela eminência hipobranquial (Fig. 9-23).

As **cartilagens do quarto e do sexto arcos** fundem-se para formar as cartilagens laríngeas (Fig. 9-4*B* e Tabela 9-1), exceto a epiglote. A cartilagem da epiglote desenvolve-se a partir do mesênquima na **eminência hipofaríngea** (Fig. 9-23*A*), uma saliência no assoalho da faringe embrionária que é derivada do terceiro e quarto arcos. O **quinto arco**, quando presente, é rudimentar e não tem derivados.

Derivados dos Músculos dos Arcos Faríngeos

Os componentes musculares dos arcos derivam do *mesoderma paraxial* não segmentado e a **placa pré-cordal** forma vários músculos da cabeça e do pescoço. A musculatura do primeiro arco forma os **músculos da mastigação** e outros músculos (Fig. 9-5; Tabela 9-1). A musculatura do segundo arco forma o **estapédio**, o estilo-hióideo, o ventre posterior do digástrico, o auricular e os **músculos da expressão facial**. A musculatura do terceiro arco forma o **estilofaríngeo**. A musculatura do quarto arco forma o **cricotireóideo**, o **elevador do véu palatino**, e os **constritores da faringe**. A musculatura do sexto arco forma os músculos intrínsecos da laringe.

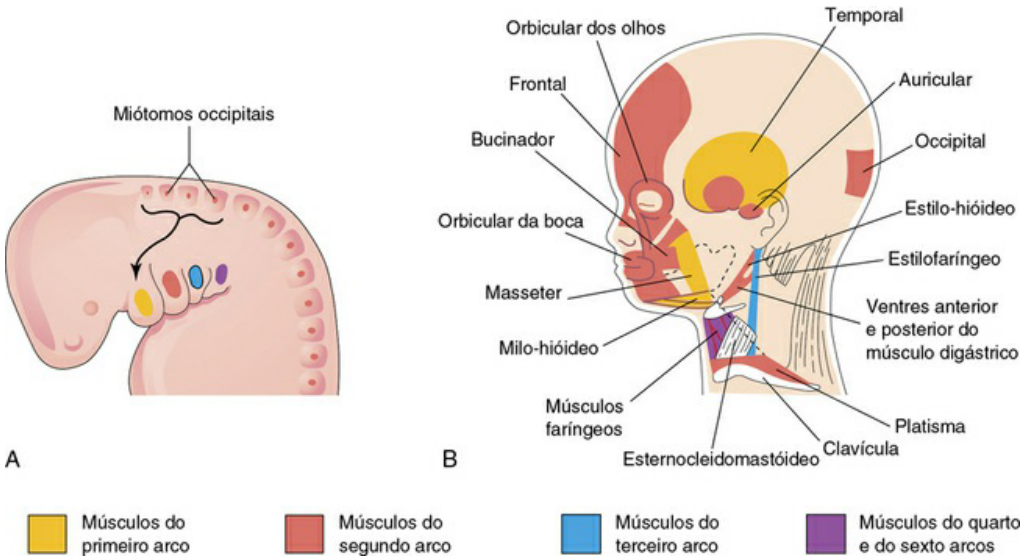


FIGURA 9-5 **A**, Vista lateral das regiões da cabeça, do pescoço e da porção torácica de um embrião com 4 semanas mostra os músculos derivados dos arcos faríngeos. A *seta* mostra o trajeto feito pelos mioblastos a partir dos miótomos occipitais para formar a musculatura da língua. **B**, Esboço das regiões da cabeça e pescoço dissecados de um feto de 20 semanas mostra os músculos derivados dos arcos. Partes dos músculos platisma e esternocleidomastóideo foram removidas para mostrar os músculos mais profundos. Os mioblastos do segundo arco migram do pescoço para a cabeça, onde eles originam os músculos da expressão facial. Esses músculos são supridos pelo nervo facial (nervo craniano VII), que é o nervo do segundo arco.

Derivados dos Nervos dos Arcos Faríngeos

Cada arco é suprido por seu próprio **nervo craniano** (NC). Os componentes eferentes viscerais especiais (branquiais) desses nervos suprem os músculos derivados dos arcos (Fig. 9-6, Tabela 9-1). Como o mesênquima dos arcos contribui para a formação da derme e das membranas mucosas da cabeça e do pescoço, essas áreas são supridas com nervos aferentes viscerais especiais.

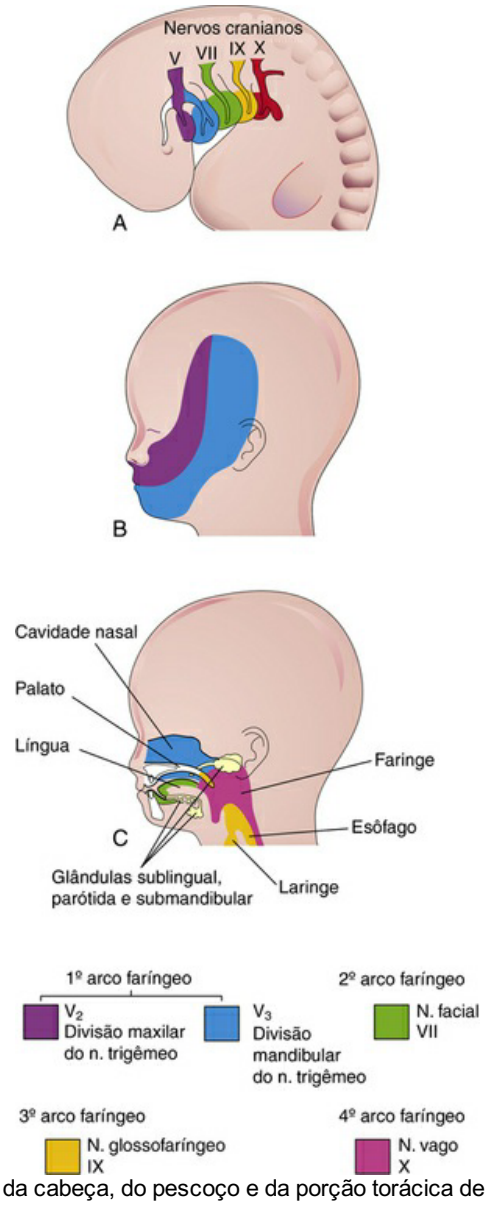


FIGURA9-6 **A**, Vista lateral das regiões da cabeça, do pescoço e da porção torácica de um embrião de 4 semanas mostra os nervos cranianos que suprem os arcos faríngeos. **B**, Esboço das regiões da cabeça e do pescoço de um feto de 20 semanas mostra a distribuição superficial dos dois ramos caudais do nervo do primeiro arco (nervo craniano V). **C**, Secção sagital da cabeça e pescoço fetal mostra a distribuição profunda das fibras sensoriais dos nervos para os dentes e mucosa da língua, faringe, cavidade nasal, palato e laringe.

A **pele facial** é suprida pelo **nervo trigêmeo** (NC V); entretanto, apenas seus dois ramos caudais (maxilar a mandibular) suprem derivados do primeiro arco (Fig. 9-6*B*). O NC V é o principal nervo sensorial da cabeça e do pescoço e é o nervo motor para os músculos da mastigação (Tabela 9-1). Seus ramos sensoriais inervam a face, os dentes e as membranas mucosas das cavidades nasais, palato, boca e língua (Fig. 9-6*C*).

O **nervo facial** (NC VII), o **nervo glossofaríngeo** (NC IX) e o **nervo vago** suprem o segundo, o terceiro e do quarto ao sexto (caudal) arcos, respectivamente. O quarto arco é inervado pelo ramo laríngeo superior do NC X e pelo seu ramo laríngeo recorrente. Os nervos do segundo ao sexto arcos apresentam pouca distribuição cutânea (Fig. 9-6*C*), mas eles inervam as membranas mucosas da língua, faringe e laringe.

Bolsas faríngeas

A **faringe primitiva**, que é derivada do intestino anterior, alarga-se cranialmente conforme se une ao estomodeu (Figs. 9-3*A* e *B* e 9-4*B*) e estreita-se à medida que se une ao esôfago. O endoderma da faringe reveste as superfícies internas dos arcos e das **bolsas faríngeas** (Figs. 9-1*H-J* e 9-3*B* e *C*). As bolsas desenvolvem-se em uma sequência craniocaudal entre os arcos. O primeiro par de bolsas, por exemplo, encontra-se entre o primeiro e o segundo arcos. Quatro pares de bolsas são bem definidos; o quinto par (quando presente) é rudimentar. O endoderma das bolsas entra em contato com o ectoderma dos sulcos faríngeos, e eles formam a dupla camada de **membranas faríngeas**, que separa as bolsas dos sulcos (Figs. 9-1*H* e 9-3*C*). *A formação dos arcos e das bolsas*

necessita da expressão do gene TBX2 nesses tecidos.

Derivados das Bolsas Faríngeas

O revestimento epitelial endodérmico das bolsas forma importantes órgãos na cabeça e no pescoço.

Primeira Bolsa Faríngea

A primeira bolsa expande-se em um alongado **recesso tubotimpânico** (Fig. 9-7*B*). A porção distal expandida desse recesso entra em contato com o primeiro sulco, onde mais tarde contribui para a formação da **membrana timpânica** (tímpano). A cavidade do recesso tubotimpânico torna-se a **cavidade timpânica** e o **antro mastoide**. A conexão do recesso tubotimpânico com a faringe alonga-se gradualmente para formar a **tuba faringotimpânica** (tuba auditiva).

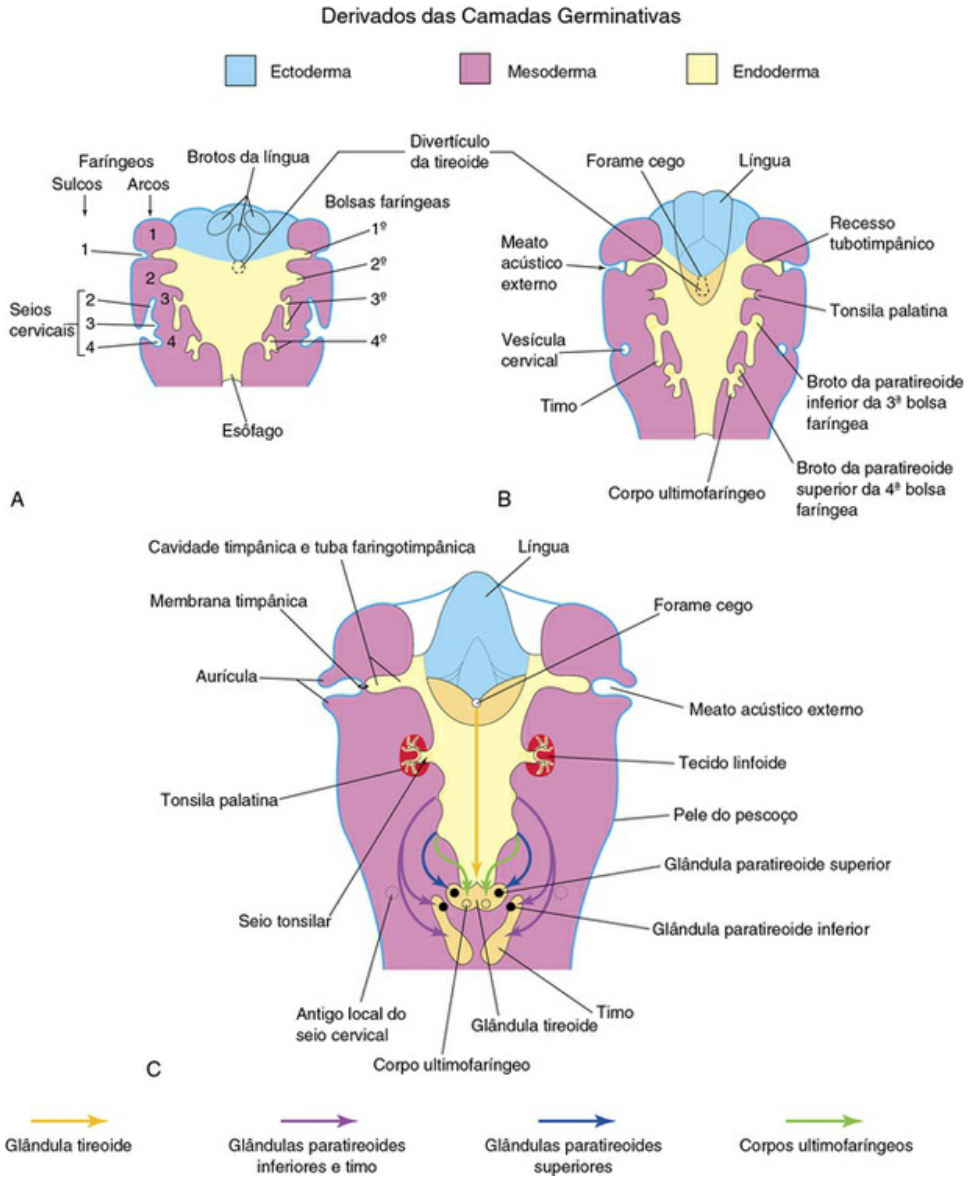


FIGURA 9-7 Secções horizontais esquemáticas no nível mostrado na Figura 9-5*A* ilustra os derivados adultos das bolsas faríngeas. **A**, Com cinco semanas, o segundo arco cresce sobre o terceiro e o quarto arcos, ocultando do segundo ao quarto sulco no seio cervical. **B**, Desenvolvimento com seis semanas. **C**, Com sete semanas, o timo, as glândulas paratireoide e tireoide em desenvolvimento migram para o pescoço (*setas*).

Segunda Bolsa Faríngea

Embora a segunda bolsa seja em grande parte obliterada conforme a tonsila palatina se desenvolve, parte da cavidade dessa bolsa permanece como o **seio tonsilar** (fossa), a depressão entre os arcos **palatoglosso** e o

palatofaríngeo (Figs. 9-8; Fig. 9-7*C*). O endoderma da segunda bolsa prolifera e cresce penetrando no mesênquima subjacente. As partes centrais desses brotos se rompem, formando as **criptas tonsilares** (depressões semelhantes a fossetas). O endoderma da bolsa forma o epitélio superficial e o revestimento das criptas tonsilares. Com aproximadamente 20 semanas, o mesênquima em torno das criptas diferencia-se em **tecido linfoide**, que logo se organiza em nódulos linfáticos da tonsila palatina (Fig. 9-7*C*). A infiltração inicial de células linfoides ocorre aproximadamente no sétimo mês, com centros germinativos formando-se no período neonatal e centros germinativos ativos dentro do primeiro ano de vida.

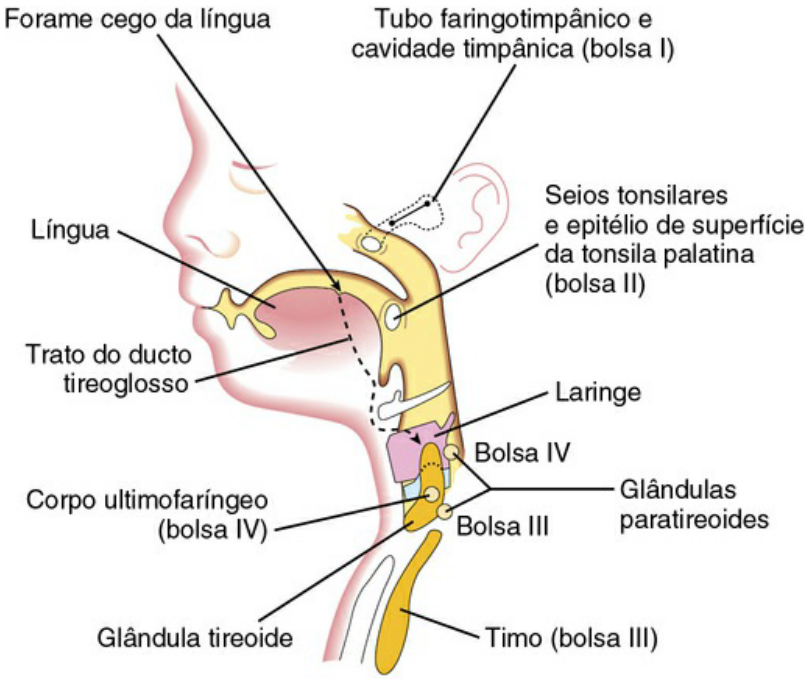


FIGURA 9-8 Secção sagital esquemática das regiões da cabeça, do pescoço e da porção torácica superior de um feto de 20 semanas mostra os derivados adultos das bolsas faríngeas e a descida da glândula tireoide para o pescoço. (linha tracejada)

Terceira Bolsa Faríngea

A terceira bolsa expande-se e forma uma parte dorsal bulbar sólida e uma parte ventral oca alongada (Fig. 9-7*B*). Sua conexão com a faringe é reduzida a um ducto estreito que logo se degenera. Por volta da sexta semana, o epitélio de cada *parte bulbar dorsal da bolsa* começa a se diferenciar em uma **glândula paratireoide inferior**. O epitélio das *partes ventrais da bolsa* alongada se prolifera, obliterando suas cavidades. Essas partes se unem no plano mediano para formar o **timo**, que é o órgão linfoide primário (Fig. 9-7*C*). A estrutura bilobada desse órgão linfático permanece por toda a vida, discretamente encapsulada.

Cada lobo possui seu próprio suprimento sanguíneo, drenagem linfática e inervação. O **timo** e as **glândulas paratireoides inferiores** em desenvolvimento perdem suas conexões com a faringe quando o encéfalo e as estruturas associadas expandem-se rostralmente, e a faringe e as estruturas cardíacas expandem-se caudalmente. Os derivados da segunda a quarta bolsas tornam-se deslocadas caudalmente. Mais tarde, as **glândulas paratireoides** separam-se do timo e vão se situar na superfície dorsal da glândula tireoide (Figs. 9-7*C* e 9-8). *As vias de sinalização do fator de crescimento do fibroblasto, atuando através do substrato 2 do receptor do fator de crescimento do fibroblasto (FRS2), estão envolvidas no desenvolvimento do timo e das glândulas paratireoides.*

Histogênese do Timo

O timo é um órgão linfoide primário que se desenvolve a partir de células epiteliais derivadas do endoderma do terceiro par de bolsas e do mesênquima dentro do qual crescem tubos de células epiteliais. Os tubos logo se tornam cordões sólidos que proliferam e formam os ramos laterais. Cada ramo lateral torna-se o eixo de um lóbulo do timo. Algumas células dos cordões epiteliais se arranjam em torno de um ponto central, formando pequenos grupos de células denominados **corpúsculos tímicos** (corpúsculos de Hassall). Outras células dos cordões epiteliais se espalham, mas mantêm ligações umas com as outras para formar um retículo epitelial. O

mesênquima entre os cordões epiteliais forma septos finos incompletos entre os lóbulos.

Os **linfócitos** logo aparecem e preenchem o interstício entre as células epiteliais. Os linfócitos são derivados das **células-tronco hematopoiéticas**. O primórdio do timo é circundado por uma fina camada de mesênquima que é fundamental para seu desenvolvimento. As **células da crista neural** também contribuem para a organogênese do timo.

O crescimento e o desenvolvimento do timo não estão completos no nascimento. Ele é um órgão relativamente grande durante o período perinatal e pode se estender através da abertura torácica superior até a base do pescoço. Conforme a puberdade é atingida, o timo começa a diminuir seu tamanho relativo à medida que sofre involução. Na idade adulta, ele é muitas vezes irreconhecível em consequência da infiltração gordurosa no córtex da glândula; entretanto, ainda é funcional e importante para a manutenção da saúde. Além da secreção de hormônios tímicos, o timo dá origem a timócitos (precursores de células T), antes de sua liberação para a periferia.

Quarta Bolsa Faríngea

A quarta bolsa expande-se em uma parte bulbar dorsal e uma ventral alongada (Figs. 9-7 e 9-8). Sua conexão com a faringe é reduzida a um ducto estreito que logo degenera. Por volta da sexta semana, cada porção dorsal se desenvolve em uma **glândula paratireoide superior**, que se localiza na superfície dorsal da glândula tireoide. Como as glândulas paratireoides derivadas das terceiras bolsas acompanham o timo, elas estão em uma posição mais inferior que as glândulas paratireoides derivadas das quartas bolsas (Fig. 9-8).

Histogênese das Glândulas Paratireoides e Tireoide

O epitélio das partes dorsais da terceira e da quarta bolsa prolifera durante a quinta semana e forma pequenos nódulos na face dorsal de cada bolsa. O mesênquima vascular logo cresce nesses nódulos, formando uma rede capilar. As *células principais* diferenciam-se durante o período embrionário e, acredita-se, tornam-se funcionalmente ativas na regulação do metabolismo do cálcio fetal. As **células oxífilas** da glândula paratireoide diferenciam-se entre os 5 e 7 anos após o nascimento.

A parte ventral alongada de cada uma das quartas bolsas desenvolve-se em um **corpo ultimofaríngeo**, que se funde com a glândula tireoide (Fig. 9-8). Suas células se disseminam dentro da tireoide e e formam as **células parafoliculares**. Essas células são também chamadas de células C, indicando que elas produzem **calcitonina**, um hormônio que reduz os níveis de cálcio no sangue. As **células C** diferenciam-se a partir de **células da crista neural** que migram dos arcos para o quarto par de bolsas. *O fator de transcrição MASH1 da família hélice-alça-hélice (bHLH) regula a diferenciação de célula-C.*

Sulcos faríngeos

As regiões da cabeça e do pescoço do embrião exibem quatro sulcos (fendas branquiais), em cada lado, durante a quarta e quinta semanas (Figs. 9-1*B* a *D* e 9-2). Esses sulcos separam os arcos externamente. Apenas um par de sulcos contribui para estruturas pós-natais; o primeiro par persiste como o meato acústico externo (canais auditivos) (Fig. 9-7*C*). Os outros sulcos situam-se em uma depressão do tipo fenda (seios cervicais) e são normalmente obliterados com o seio conforme o pescoço se desenvolve (Fig. 9-4*A*, *D* e *F*). Anomalias congênitas do segundo sulco são relativamente comuns.

Membranas faríngeas

As membranas faríngeas aparecem nos assoalhos dos sulcos faríngeos (Figs. 9-1*H* e 9-3*C*). Essas membranas se formam onde os epitélios dos sulcos e das bolsas se aproximam. O endoderma das bolsas e o ectoderma dos sulcos são logo infiltrados e separados pelo mesênquima. Apenas um par de membranas contribui para a formação de estruturas adultas; a primeira membrana e a camada interposta de mesênquima torna-se a **membrana timpânica** (Fig. 9-7*C*).

Seios cervicais (branquiais)

Os seios cervicais externos são raros, e muitos resultam da falha na obliteração do segundo sulco e do seio cervical (Figs. 9-9*D* e 9-10*A* e *B*). Tipicamente, o seio abre-se ao longo da borda anterior do músculo

esternocleidomastóideo no terço inferior do pescoço. As anomalias de outros sulcos faríngeos ocorrem em aproximadamente 5% dos neonatos. Seios externos são geralmente detectados durante a infância em consequência da descarga de muco a partir deles (Fig. 9-10*A*). Os **seios cervicais externos** são bilaterais em aproximadamente 10% dos neonatos afetados e normalmente estão associados aos seios auriculares.

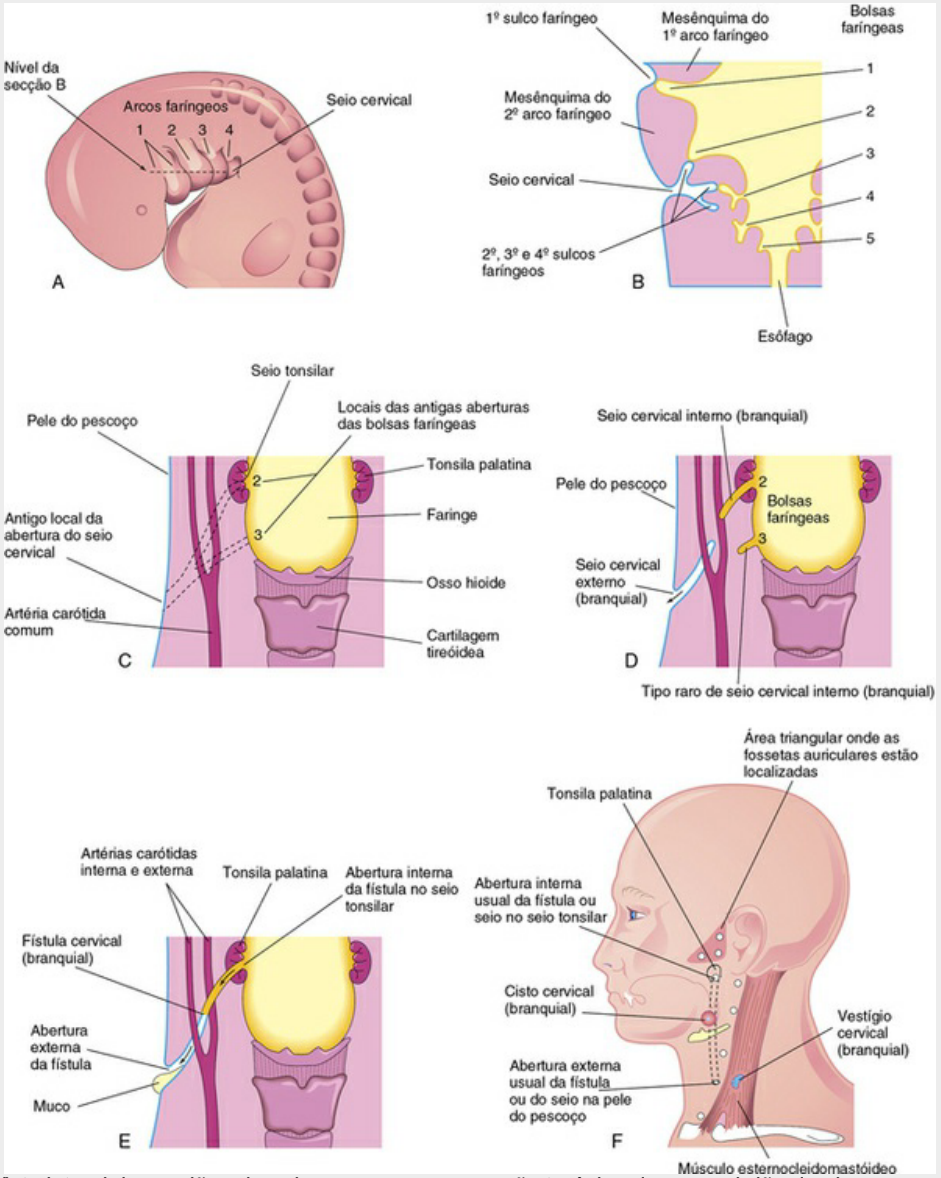


FIGURA 9-9 **A**, Vista lateral das regiões da cabeça, pescoço e porção torácica de um embrião de cinco semanas mostra o seio cervical que normalmente está presente nesse estágio. **B**, Secção horizontal do embrião no nível mostrado em **A** ilustra a relação entre o seio cervical e os arcos e bolsas faríngeas. **C**, Esboço esquemático das regiões da faringe e do pescoço adultos mostra os antigos locais das aberturas dos seios cervicais e das bolsas faríngeas. As *linhas tracejadas* indicam os possíveis trajetos das fístulas cervicais. **D**, Esboço semelhante mostra a base embriológica de vários tipos de seios cervicais. **E**, Desenho mostra uma fístula cervical resultante da persistência de partes do segundo sulco e da segunda bolsa. **F**, Esboço mostra possíveis locais de cistos cervicais, a abertura dos seios e fístulas cervicais e um vestígio branquial (Fig. 9-13).

FIGURA 9-10 **A**, Um cateter é inserido na abertura externa de um seio cervical no pescoço de uma criança. O cateter permite a definição do comprimento do trato, o que facilita a excisão cirúrgica. **B**, Após a injeção do material de contraste, o fistulograma mostra o trajeto completo de uma fístula cervical através do pescoço.

Os **seios cervicais internos** se abrem nos seios tonsilares ou próximo ao arco palatofaríngeo (Fig. 9-9*D* e *F*). Esses seios são raros. A maioria resulta da persistência da parte proximal da segunda bolsa. Essa bolsa geralmente desaparece conforme a tonsila palatina se desenvolve; seu remanescente normal é o seio tonsilar.

Fístula cervical (branquial)

Uma fístula cervical é um canal anormal que geralmente se abre internamente no **seio tonsilar** e externamente na lateral do pescoço. O canal resulta da persistência de partes do segundo sulco e da segunda bolsa (Figs. 9-9*E* e *F* e 9-10*B*). A fístula ascende de sua abertura no pescoço através do tecido subcutâneo e do músculo platisma para alcançar a **bainha da carótida**. A fístula, em seguida, passa entre as artérias carótidas interna e externa e se abre no seio tonsilar.

Fístula do seio piriforme

Acredita-se que a fístula do seio piriforme resulte da persistência de remanescentes do **corpo ultimofaríngeo** ao longo de seu trajeto para a glândula tireoide (Figs. 9-7 e 9-8).

Cistos cervicais (branquiais)

Remanescentes de partes do seio cervical e/ou do segundo sulco podem persistir e formar um cisto esférico ou alongado (Fig. 9-9*F*). Embora eles possam estar associados aos seios cervicais e drenar através deles, os

cistos frequentemente se situam livres no pescoço, imediatamente inferior ao ângulo da mandíbula. Entretanto, eles podem se desenvolver em qualquer lugar ao longo da borda anterior do músculo esternocleidomastóideo. Os **cistos cervicais**, geralmente, não se tornam aparentes até o final da infância ou o início da idade adulta, quando produzem uma tumefação de crescimento lento e indolor no pescoço (Fig. 9-11). Os cistos aumentam devido ao acúmulo de líquido e debris celulares derivados da descamação de seus revestimentos epiteliais (Fig. 9-12).

FIGURA 9-11 O inchaço no pescoço de um menino foi produzido por um cisto cervical. Frequentemente esses grandes cistos situam-se livremente no pescoço, logo abaixo do ângulo da mandíbula, mas podem se desenvolver em qualquer lugar ao longo do bordo anterior do músculo esternocleidomastóideo, como neste caso.

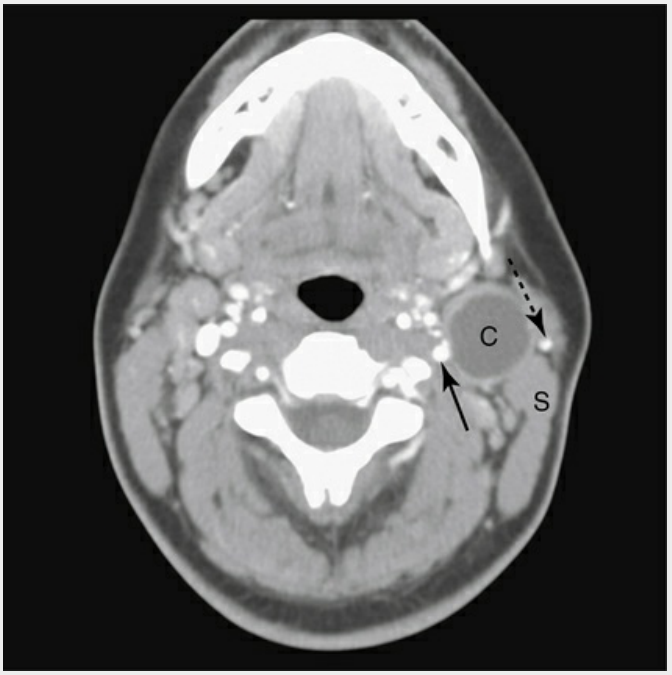


FIGURA 9-12 Tomografia computadorizada da região do pescoço de uma mulher de 24 anos de idade, com história de 2 meses de um nódulo no pescoço mostra um cisto cervical de baixa densidade (*C*) que é anterior ao músculo esternocleidomastóideo (*S*). Observe a artéria carótida externa (*seta*) e a veia jugular externa (*seta tracejada*).

Vestígios cervicais (branquiais)

As cartilagens faríngeas normalmente desaparecem, exceto as partes que formam ligamentos ou ossos. Entretanto, em casos raros, remanescentes cartilaginosos ou ósseos das cartilagens dos arcos faríngeos aparecem sob a pele na lateral do pescoço (Fig. 9-13). Eles são geralmente encontrados em posição anterior no terço inferior do músculo esternocleidomastóideo (Fig. 9-9*F*).

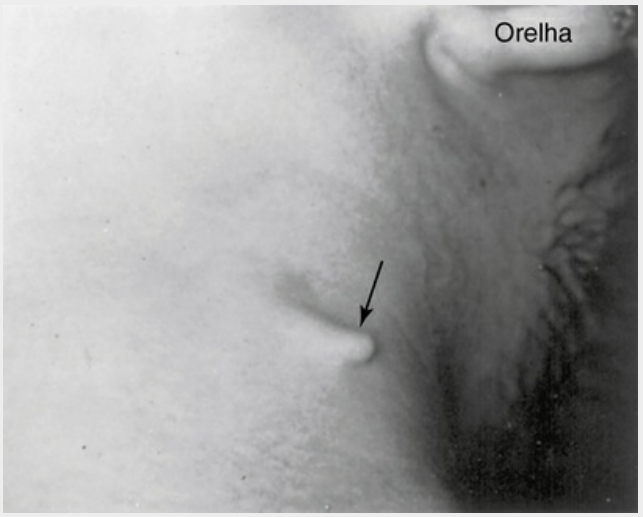


FIGURA 9-13 Um vestígio branquial cartilaginoso (*seta*) em um pescoço de uma criança (Fig. 9-9F). (De Raffensperger JG: *Swenson's pediatric surgery*, ed 5, New York, 1990, Appleton- Century-Crofts.)

Síndrome do primeiro arco faríngeo

O desenvolvimento anormal dos componentes do primeiro arco resulta em várias anomalias congênitas dos olhos, das orelhas, da mandíbula e do palato, que juntos constituem a síndrome do primeiro arco (Fig. 9-14). Acredita-se que esse defeito congênito seja resultado de migração insuficiente de células da crista neural para o primeiro arco durante a quarta semana. Existem duas manifestações principais da síndrome do primeiro arco:

FIGURA 9-14 Esta criança apresenta a síndrome do primeiro arco, um padrão de defeitos congênitos que resulta da migração insuficiente das células da crista neural para o primeiro arco faríngeo. Observe a aurícula deformada da orelha externa, o apêndice pré- auricular, defeito na bochecha entre a aurícula e a boca, hipoplasia (subdesenvolvimento) da mandíbula e macrostomia (boca grande).

A síndrome de Treacher Collins (disostose mandibulofacial) é um distúrbio autossômico dominante caracterizado por **hipoplasia malar** (subdesenvolvimento dos ossos zigomáticos da face) com **fissuras palpebrais** com inclinação para baixo, defeitos das pálpebras inferiores, orelhas externas deformadas e alguns defeitos das orelhas média e interna.

A síndrome de Treacher Collins-Franceschetti gene 1 (TCOF1) *é responsável pela produção de uma proteína chamada treacle. A treacle está envolvida na biogênese do RNA ribossômico, que contribui para o desenvolvimento dos ossos e cartilagens da face. A mutação no gene* TCOF1 *está associada à síndrome Treacher Collins.*

A **sequência de Pierre Robin** normalmente ocorre *de novo* na maioria dos pacientes e está associada à **hipoplasia** (subdesenvolvimento) da mandíbula, fenda palatina e defeito dos olhos e das orelhas. Raramente, ela é herdada em um padrão dominante autossômico. No complexo morfogenético de Robin, o defeito inicial é uma mandíbula pequena (micrognatia), que resulta em deslocamento posterior da língua e obstrução ao fechamento total dos processos palatinos, resultando em uma **fenda palatina bilateral** (Figs. 9-39 e 9-40).

Síndrome de digeorge

Crianças com síndrome de DiGeorge nascem sem o timo e as glândulas paratireoides e apresentam defeitos no débito cardíaco. Em alguns casos, tecido glandular ectópico pode ser encontrado (Fig. 9-15). A doença é caracterizada por *hipoparatireoidismo congênito*, suscetibilidade aumentada às infecções (a partir de deficiência imune, especificamente função defeituosa das células T), defeitos congênitos da boca (filtro do lábio superior encurtado), orelhas chanfradas e com implantação baixa, fendas nasais, hipoplasia da tireoide e anormalidades cardíacas (defeitos do arco aórtico e do coração). As características dessa síndrome variam muito, mas a maioria das crianças apresenta algumas das características clássicas anteriormente descritas. Apenas 1,5% das crianças apresenta a forma completa de deficiência de células T, e aproximadamente 30% apresentam apenas uma deficiência parcial.

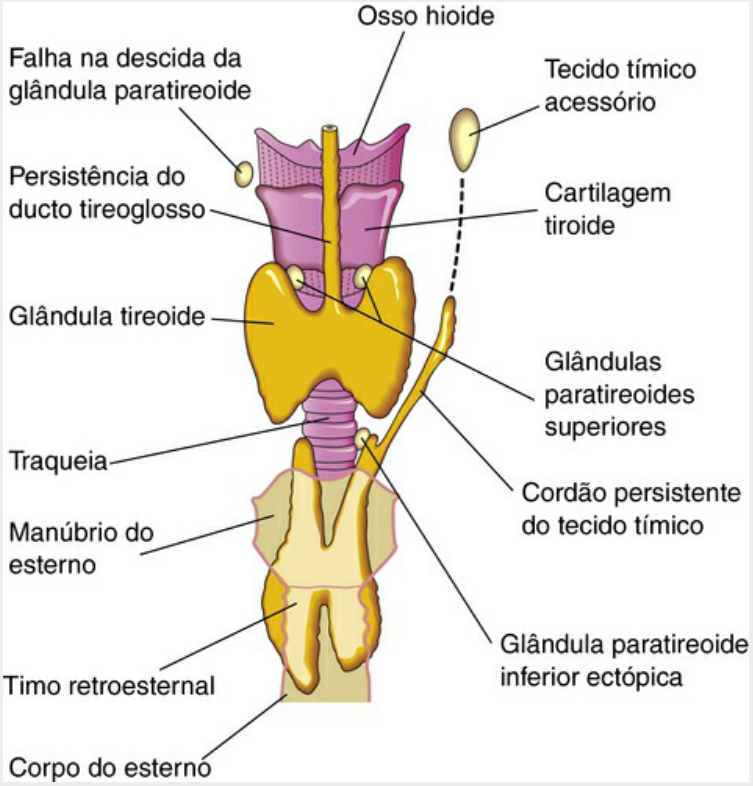


FIGURA 9-15 Vista anterior da glândula tireoide, timo e das glândulas paratireoides ilustrando diversos defeitos de nascimento que podem ocorrer.

A síndrome de DiGeorge ocorre em consequência da terceira e quarta bolsas faringeas não se diferenciarem em timo e glândula paratireoide. Isto é o resultado de um colapso na sinalização entre o endoderma faríngeo e as células da crista neural adjacente. As anormalidades faciais resultam, principalmente, do desenvolvimento anormal dos componentes do primeiro arco, pois as células da crista neural são interrompidas, e as anomalias cardíacas surgem em locais normalmente ocupados pelas células da crista neural. *A maioria dos casos de síndrome de DiGeorge apresenta uma microdeleção na região q11,2 do cromossomo 22 (inativação dos genes* TBX1, HIRA *e* UFDIL*) e tem defeitos das células da crista neural.*

Tecido tímico acessório

Uma massa isolada de tecido tímico pode persistir no pescoço e frequentemente encontra-se perto de uma glândula paratireoide inferior (Fig. 9-15). Esse tecido liberta-se do timo em desenvolvimento quando este se desloca caudalmente no pescoço.

Glândulas paratireoides ectópicas

As glândulas paratireoides podem ser encontradas em qualquer lugar perto ou dentro da glândula tireoide ou do timo. As glândulas superiores são mais constantes em relação à posição do que as inferiores. Ocasionalmente, uma glândula paratireoide inferior permanece perto à bifurcação da artéria carótida comum. Em outros casos, ela pode estar no tórax.

Número anormal de glândulas paratireoides

Raramente, existem mais do que quatro glândulas paratireoides. As glândulas paratireoides supranumerárias, provavelmente, resultam da divisão do primórdio das glândulas originais. A ausência de uma glândula resulta da falha de um dos primórdios em se diferenciar ou da atrofia de uma glândula no início de seu desenvolvimento.

Desenvolvimento da glândula tireoide

A glândula tireoide é a primeira glândula endócrina a se desenvolver no embrião. Sob a influência de vias de sinalização do fator de crescimento do fibroblasto, ela começa a se formar aproximadamente com 24 dias após a

fecundação a partir de um espessamento endodérmico mediano no assoalho da faringe primitiva. Esse espessamento rapidamente forma uma pequena evaginação, o **primórdio da tireoide** (Fig. 9-16*A*).

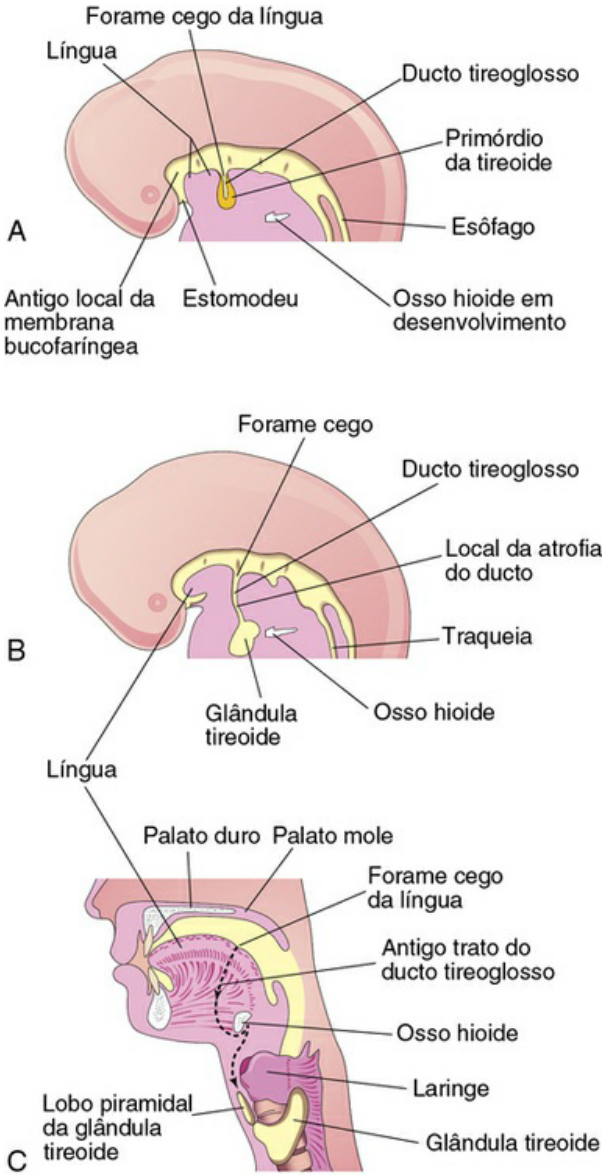


FIGURA 9-16 Desenvolvimento da glândula tireoide. **A** e **B**, Secções sagitais esquemáticas das regiões da cabeça e pescoço de embriões de cinco a seis semanas, respectivamente, ilustrando estágios sucessivos do desenvolvimento da glândula. **C**, Secção semelhante de uma cabeça e pescoço adultos mostra o trajeto feito pela glândula durante a descida embrionária (indicada pelo antigo trato do ducto tireoglosso).

À medida que o embrião e a língua crescem a glândula tireoide em desenvolvimento desce pelo pescoço, passando ventralmente ao osso hioide a as cartilagens laríngeas em desenvolvimento. Por um curto tempo, a glândula está ligada à língua por um tubo estreito, o **ducto tireoglosso** (Fig. 9-16*A* e *B*). A princípio, o primórdio da tireoide é oco, mas logo se torna uma massa sólida de células. Ele se divide em lobos, direito e esquerdo, que são ligados pelo **istmo da glândula tireoide** (Fig. 9-17), que se encontra anterior ao segundo e terceiro anéis traqueais em desenvolvimento.

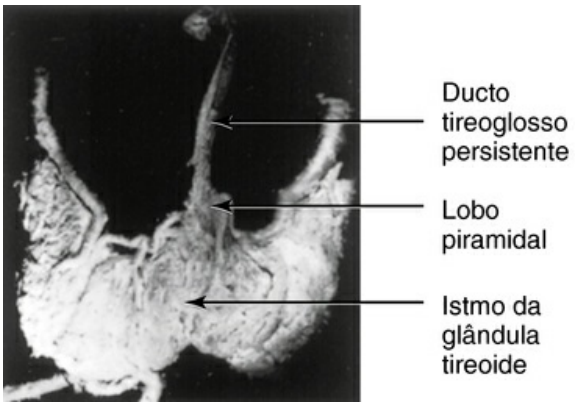


FIGURA 9-17 A superfície anterior de uma glândula tireoide adulta dissecada mostra a persistência do ducto tireoglosso. Observe o lobo piramidal ascendendo a partir da borda superior do istmo da glândula. Ele representa uma porção persistente da extremidade inferior do ducto tireoglosso que formou o tecido tireóideo.

Em 7 semanas, a glândula tireoide assume sua forma definitiva e está geralmente localizada em seu local final no pescoço (Fig. 9-16*C*). Nessa altura, o ducto tireoglosso normalmente já degenerou e desapareceu. A abertura proximal do ducto persiste como uma pequena fosseta no dorso (superfície posterossuperior) da língua, o **forame cego** (Fig. 9-16*D*). Um **lobo piramidal** da glândula tireoide estende- se superiormente, a partir do istmo, em aproximadamente 50% das pessoas (Fig. 9-17). Esse lobo pode estar anexado ao osso hioide por tecido fibroso ou músculo liso, ou ambos.

Histogênese da Glândula Tireoide

O primórdio da tireoide consiste em uma massa sólida de células endodérmicas. Esse agregado celular posteriormente se rompe em uma rede de cordões epiteliais conforme é invadido por mesênquima vascular circundante. Com 10 semanas, os cordões dividem-se em pequenos grupos celulares. Um lúmen rapidamente se forma em cada aglomerado celular, e essas células ficam dispostas em uma única camada em torno dos folículos tireoidianos. Durante a 11ª semana, o coloide (material semifluido nos folículos) começa a aparecer; depois disso, a concentração de iodo e a síntese de hormônios da tireoide podem ser demonstradas. Por volta da 20ª semana, os níveis do **hormônio estimulante da tireoide** e a tiroxina começam a aumentar, alcançando níveis adultos com 35 semanas.

Hipotireoidismo congênito

Hipotireoidismo congênito é o *distúrbio metabólico mais comum em neonatos*. É um **distúrbio heterogêneo** para o qual diversos genes candidatos, incluindo aqueles para o receptor do hormônio estimulante da tireoide e os fatores de transcrição da tireoide (*TTF1, TTF2 e PAX8*), foram identificados. O hipotireoidismo congênito pode resultar em distúrbios do neurodesenvolvimento e infertilidade, quando não tratado. Um aumento na incidência de defeitos do trato renal e urinário foi relatado em crianças com **hipotireoidismo congênito**.

Cistos e seios do ducto tireoglosso

Os cistos podem formar-se em qualquer lugar ao longo do trajeto do **ducto tireoglosso** (Fig. 9-18). Normalmente, o ducto atrofia e desaparece, mas ele pode persistir e formar um cisto na língua ou na parte anterior do pescoço, geralmente imediatamente inferior ao osso hioide (Fig. 9-19). A maioria dos cistos é observada na idade de 5 anos. A menos que a lesão se torne infectada, a maioria delas é assintomática. O inchaço produzido pelo cisto do ducto tireoglosso geralmente se desenvolve como uma massa indolor, de crescimento progressivo e móvel (Fig. 9-20; Figs. 9-18 e 9-19*A* e *B*). O cisto pode conter algum tecido tireoidiano. Quando ocorre infecção de um cisto, uma perfuração da pele pode se desenvolver, formando um seio do ducto tireoglosso, que normalmente se abre no plano mediano do pescoço, anterior às cartilagens laríngeas.

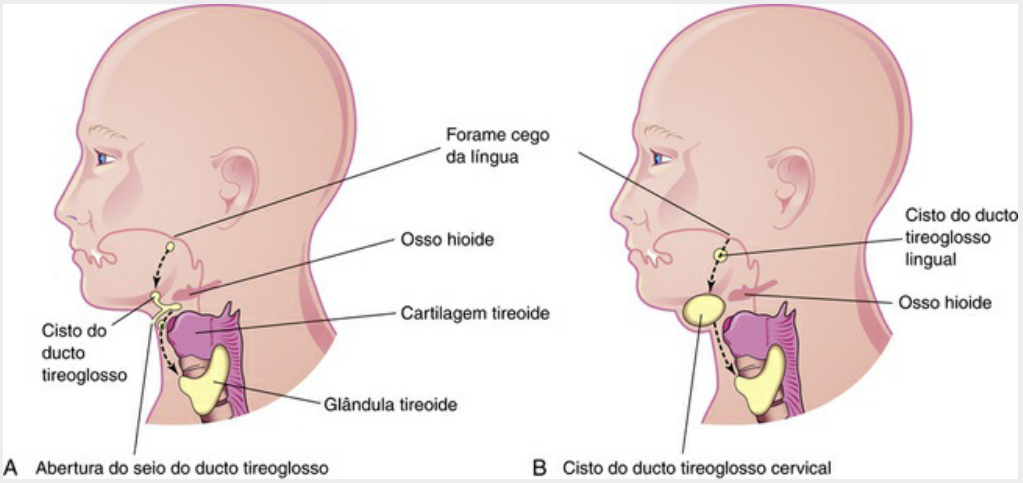


FIGURA 9-18 **A**, Esquema de cabeça e pescoço mostra as possíveis localizações de cistos do ducto tireoglosso e de um seio do ducto. A linha tracejada indica o trajeto tomado pelo ducto durante a descida da glândula tireoide em desenvolvimento a partir do forame cego para sua posição final na parte anterior do pescoço. **B**, Esquema semelhante ilustra cistos do ducto tireoglosso lingual e cervical. A maioria dos cistos está localizada logo abaixo do osso hioide.

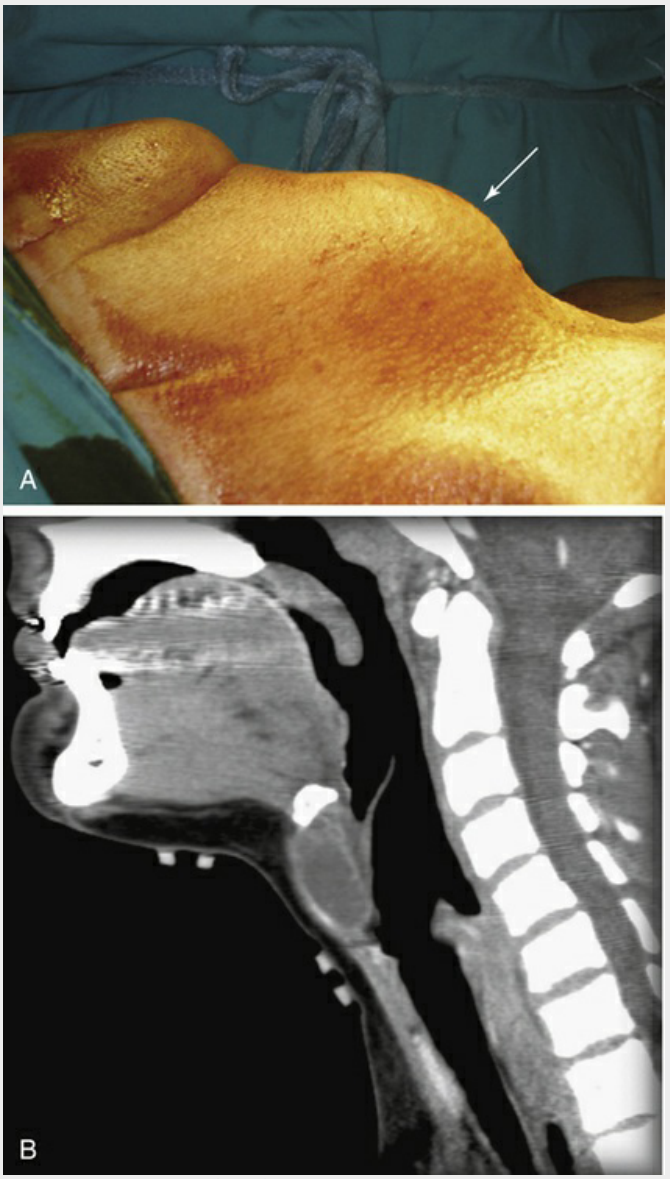


FIGURA 9-19 **A**, Grande cisto do ducto tireoglosso (*seta*) em paciente do sexo masculino. **B**, Tomografia computadorizada de um cisto do ducto tireoglosso em uma criança mostra que ele está localizado no pescoço anterior à cartilagem da tireoide.

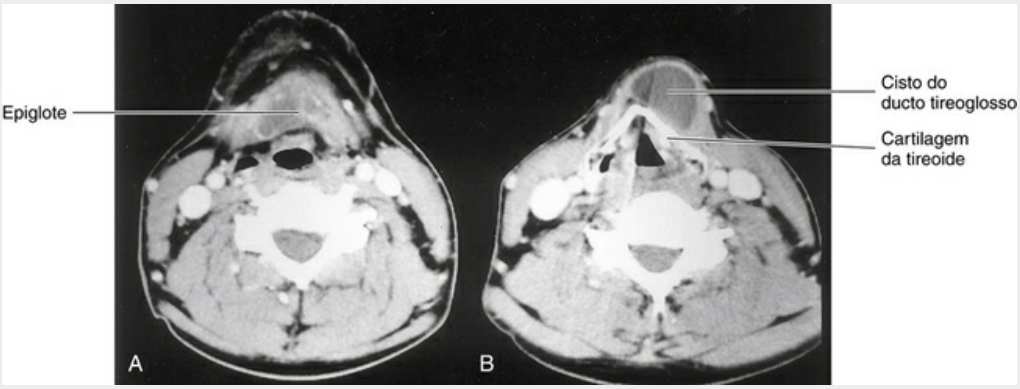


FIGURA 9-20 Tomografia computadorizada ao nível da membrana tireóidea e a base da epiglote (**A**) e ao nível da cartilagem da tireoide calcificada (**B**). O cisto do ducto tireoglosso estende-se cranialmente para a margem do osso hioide.

Glândula tireoide ectópica

Uma glândula tireoide ectópica é um defeito congênito raro e é normalmente localizada ao longo do trajeto do ducto tireoglosso (Fig. 9-16*C*). O tecido tireoidiano lingual é o tecido tireoidiano ectópico mais comum. Massas tireoidianas intralinguais são encontradas em até 10% das autópsias, embora sejam relevantes clinicamente em apenas 1 a cada 4.000 pessoas com doença da tireoide.

O movimento incompleto da tireoide resulta no aparecimento da tireoide sublingual que surge na parte superior do pescoço ou logo abaixo do osso hioide (Figs. 9-21 e 9-22). Em 70% dos casos, uma tireoide sublingual ectópica é o único tecido tireoidiano presente. É clinicamente importante diferenciar uma tireoide ectópica de um cisto do ducto tireoglosso ou de um tecido tireoidiano acessório para prevenir a remoção cirúrgica inadvertida da tireoide. Não os diferenciar pode deixar a pessoa permanentemente dependente de medicação da tireoide. O exame de ultrassonografia é comumente usado para investigar uma tireoide sublingual ectópica.

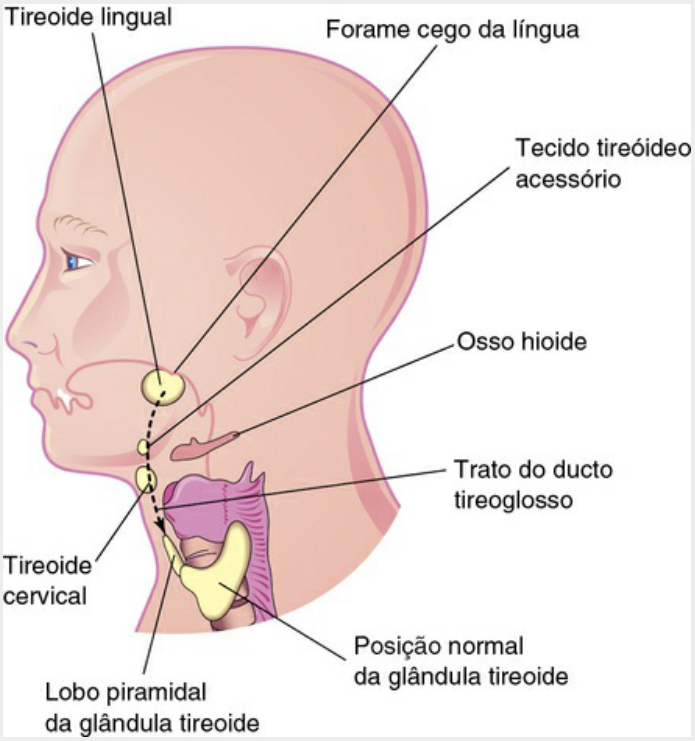


FIGURA 9-21 Esquema de cabeça e pescoço mostra os locais usuais do tecido da tireoide ectópica. A *linha tracejada* indica o trajeto seguido pela glândula tireoide durante sua descida e o antigo trato do ducto tireoglosso.

FIGURA 9-22 **A**, Massa tireoidiana sublingual em uma menina de 5 anos de idade. **B**, Cintilografia com pertecnetato de tecnécio- 99m mostra uma glândula tireoide sublingual (*asterisco*) sem evidência de tecido tireoide funcionante na parte anterior do pescoço. (De Leung AK, Wong AL, Robson WL: Ectopic thyroid gland simulating a thyroglossal duct cyst, *Can J Surg* 38:87, 1995.)

Agenesia da glândula tireoide

A ausência da glândula tireoide ou de um de seus lobos é uma anomalia rara. Em **hemiagenesia da tireoide** (falha da formação unilateral), o lobo esquerdo é o mais comumente ausente. As mutações no receptor para hormônio estimulante da tireoide são provavelmente envolvidas em alguns casos.

Desenvolvimento da língua

Próximo ao final da quarta semana, uma elevação triangular mediana aparece no assoalho da **faringe primitiva**, imediatamente rostral ao forame cego (Fig. 9-23*A*). Essa **tumefação lingual mediana** (broto da língua) é a primeira indicação do desenvolvimento da língua. Logo depois, **duas tumefações linguais laterais** ovais (brotos linguais distais) desenvolvem-se em cada lado da tumefação lingual mediana. As três tumefações resultam da proliferação do mesênquima nas porções ventromediais do primeiro par de arcos faríngeos. As tumefações linguais laterais rapidamente aumentam em tamanho, fundem-se uma com a outra, e crescem sobre a tumefação lingual mediana.

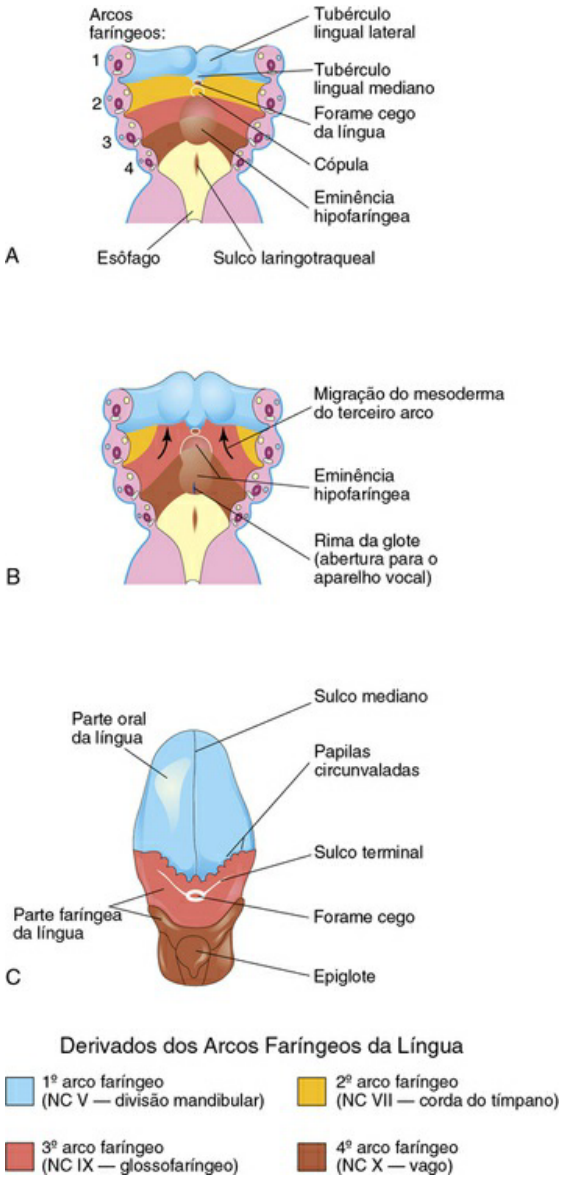


FIGURA 9-23 **A** e **B**, Secções horizontais esquemáticas da faringe no nível mostrado na Figura 9-5*A* ilustra estágios sucessivos do desenvolvimento da língua durante a quarta e quinta semanas. **C**, Desenho da língua adulta mostra como o suprimento nervoso de sua mucosa deriva dos arcos faríngeos. NC, Nervo craniano.

As tumefações linguais laterais fundidas formam os dois terços anteriores da língua (**parte oral**) (Fig. 9-23*C*). O local de fusão das tumefações é indicado pelo **sulco da linha média** e internamente pelo **septo lingual** fibroso. A tumefação lingual mediana não forma uma porção reconhecível da língua adulta. A formação do terço posterior da língua (parte faríngea) é indicada no feto por duas elevações que se desenvolvem caudalmente ao **forame cego** (Fig. 9-23*A*). A **cópula** forma-se pela fusão das partes ventromediais do segundo par dos arcos faríngeos. A eminência hipofaríngea desenvolve-se caudalmente à cópula a partir do mesênquima nas partes ventromediais do terceiro e do quarto pares de arcos faríngeos.

Durante o desenvolvimento da língua, a cópula é gradativamente coberta pela eminência hipofaríngea e desaparece (Fig. 9-23*B* e *C*). Como resultado, o terço posterior da língua se desenvolve a partir da parte rostral da eminência hipofaríngea. A linha de fusão das partes anterior e posterior da língua é grosseiramente indicada por um sulco em forma de V, o **sulco terminal** (Fig. 9-23*C*). As células da crista neural craniais migram para a língua em desenvolvimento e dão origem ao seu tecido conjuntivo e vasculatura.

A maior parte dos músculos da língua é derivada dos **mioblastos** (células musculares primordiais) que migram do segundo ao quinto miótomos occipitais (Fig. 9-5*A*). O nervo hipoglosso (NC XII) acompanha os mioblastos (precursores miogênicos) durante sua migração e inerva os músculos da língua à medida que estes se desenvolvem. As partes anterior e posterior da língua estão localizadas dentro da cavidade oral no nascimento; o terço posterior da língua desce para a orofaringe (parte oral da faringe) por volta dos 4 anos de idade. *Os mecanismos moleculares envolvidos no desenvolvimento da língua incluem fatores miogênicos de regulação e genes box pareados* PAX3 *e* PAX7.

Papilas e Corpúsculos Gustativos da Língua

As papilas linguais aparecem no final da oitava semana. As *papilas circunvaladas e foliáceas* aparecem primeiro e se situam próximas aos ramos terminais do nervo glossofaríngeo (NC IX). As *papilas fungiformes* aparecem posteriormente próximas às terminações do ramo da corda do tímpano do nervo facial (NC VII). As papilas longas e numerosas são chamadas **papilas filiformes**, devido à sua forma semelhante a um fio. Elas se desenvolvem durante o período fetal inicial (10 a 11 semanas). Elas contêm terminações nervosas aferentes que são sensíveis ao toque.

Os corpúsculos gustativos (conjunto celular na papila) desenvolvem-se durante a 11ª e 13ª semanas por interação indutiva entre as células epiteliais da língua e a invasão de células nervosas gustativas (relacionadas ao paladar) a partir dos nervos da corda do tímpano, glossofaríngeo e vago. A maioria dos corpúsculos gustativos forma-se na superfície dorsal da língua, e alguns se desenvolvem nos arcos palatoglossos (palato e língua), no palato, na superfície posterior da epiglote e na parede posterior da orofaringe. As **respostas faciais fetais** podem ser induzidas por substâncias de gosto amargo, com 26 a 28 semanas, indicando que as vias de reflexo entre os corpúsculos gustativos e os músculos faciais estão estabelecidas.

Inervação da Língua

O desenvolvimento da língua explica sua inervação (Fig. 9-23). O suprimento sensorial da mucosa de quase dois terços da língua é fornecido pelo ramo lingual da divisão mandibular do **nervo trigêmeo** (NC V), o nervo do primeiro arco faríngeo. Esse arco forma as tumefações mediana e laterais da língua. Embora o **nervo facial** (NC VII) seja o nervo do segundo arco faríngeo, seu **ramo da corda do tímpano** inerva os corpúsculos gustativos nos dois terços anteriores da língua, exceto para as papilas circunvaladas. Como o componente do segundo arco faríngeo, a **cópula** (parte estreita ligando duas estruturas), é recoberta pelo terceiro arco, o NC VII não inerva a mucosa da língua, exceto os corpúsculos gustativos na parte anterior da língua. As **papilas circunvaladas** na parte anterior da língua são inervadas pelo **nervo glossofaríngeo** (NC IX) do terceiro arco (Fig. 9-23*C*). A explicação usual é que a mucosa do terço posterior da língua é tracionada ligeiramente para frente à medida que a língua se desenvolve.

O terço posterior da língua é inervado principalmente pelo **nervo glossofaríngeo** (NC IX) do terceiro arco. O ramo laríngeo superior do **nervo vago** (NC X) do quarto arco supre uma pequena área da língua anterior à epiglote (Fig. 9-23*C*). Todos os músculos da língua são inervados pelo **nervo hipoglosso** (NC XII), exceto o palatoglosso, que é suprido, a partir do plexo faríngeo, por fibras que se originam do **nervo vago** (NC X).

Anomalias congênitas da língua

As anormalidades da língua são raras, exceto a fissura (formando uma fenda) da língua e a **hipertrofia** das papilas linguais que são características de crianças com síndrome de Down (Capítulo 20, Fig. 20-6*D*).

Cistos e fístulas linguais congênitas

Os **cistos** (sacos contendo material fluido ou semissólido) na língua podem ser derivados de remanescentes do ducto tireoglosso (Fig. 9-16). Eles podem aumentar de tamanho e produzir sintomas de desconforto faríngeo ou **disfagia** (dificuldade de deglutição) ou ambos. As **fístulas** são também derivadas de partes linguais persistentes do ducto tireoglosso. Elas se abrem no forame cego dentro da cavidade oral.

Anquiloglossia

O **freio lingual** normalmente conecta a superfície inferior da língua ao assoalho da boca. Algumas vezes, o freio é curto e estende-se até a ponta da língua (Fig. 9-24). Isso interfere com a protrusão livre da língua e pode dificultar a amamentação. A **anquiloglossia** (língua-presa) ocorre em aproximadamente 1 a cada 300 neonatos norte-americanos, mas isto normalmente não apresenta significância funcional permanente. Um freio curto geralmente se alonga com o tempo, tornando desnecessária a correção cirúrgica do defeito.

FIGURA 9-24 Criança com anquiloglossia (língua presa). Observe o freio curto da língua, uma prega da membrana mucosa estende-se do assoalho da boca paraa superfície inferior da língua. A anquiloglossia interfere na protrusão da língua e pode dificultar a amamentação.

Macroglossia

Uma língua extremamente grande é rara. Ela é causada pela hipertrofia generalizada da língua em desenvolvimento, geralmente resultante de linfangioma (tumor linfoide) ou hipertrofia muscular. A macroglossia é frequentemente observada em crianças com síndrome de Down ou de Beckwith-Wiedemann.

Microglossia

Uma língua anormalmente pequena é rara. Ela está normalmente associada à **micrognatia** (subdesenvolvimento da mandíbula e recesso do queixo) e defeitos dos membros (**síndrome de Hanhart**).

Língua bífida ou fendida (glossosquise)

A fusão incompleta das **tumefações linguais laterais** (Fig. 9-23*A*) resulta em um profundo **sulco na linha média** da língua (Fig. 9-23*A* e *C*). Esse sulco geralmente não se estende até a ponta da língua. A glossosquise é um defeito de nascimento bastante raro.

Desenvolvimento das glândulas salivares

Durante a sexta e sétima semanas, as glândulas salivares, sob a influência *da via de sinalização Notch*, desenvolvem- se como uma estrutura altamente ramificada pela morfogênese de ramificação a partir de brotos epiteliais maciços a partir da cavidade oral primitiva (fig. 9-6*C*). As extremidades arredondadas desses brotos crescem no mesênquima subjacente. O tecido conjuntivo das glândulas é derivado de células da crista neural. Todo tecido do parênquima (secretor) surge pela proliferação do epitélio oral.

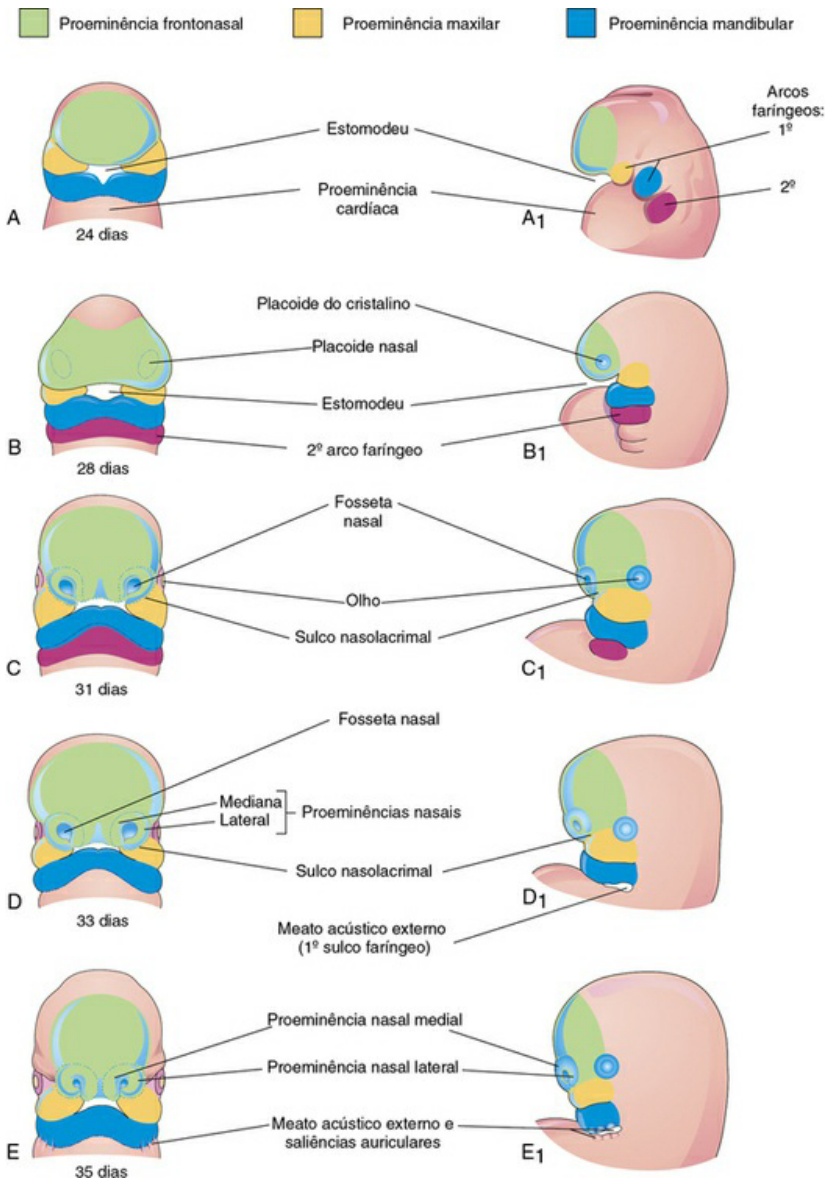
As **glândulas parótidas** são as primeiras a se desenvolverem e aparecem no início da sexta semana (Fig. 9-6*C*). Elas se desenvolvem a partir de brotos que surgem do revestimento ectodérmico oral próximo aos ângulos do estomodeu. O alongamento das mandíbulas causa estiramento do **ducto da parótida**, com a glândula remanescente próxima ao seu local de origem. Posteriormente os brotos se canalizam (desenvolvem um lúmen) e se tornam ductos por volta da 10ª semana. As extremidades arredondadas dos cordões diferenciam-se em **ácinos** (estruturas em forma de uva). A atividade secretora começa com 18 semanas. A cápsula e o tecido conjuntivo desenvolvem-se a partir do mesênquima circundante.

As **glândulas submandibulares** aparecem no final da sexta semana. Elas se desenvolvem de brotos endodérmicos no assoalho do estomodeu. Processos celulares sólidos crescem lateral e posteriormente à língua em desenvolvimento. Mais tarde, elas se ramificam e se diferenciam. Os ácinos começam a se formar com 12 semanas e a atividade secretora inicia-se com 16 semanas. O crescimento das glândulas continua após o nascimento com a formação de ácinos mucosos. Lateralmente, à língua em desenvolvimento, forma-se um sulco linear que logo se fecha para formar o **ducto submandibular**.

As **glândulas sublinguais** aparecem durante a oitava semana, aproximadamente 2 semanas mais tarde do que outras glândulas (Fig. 9-6*C*). Elas se desenvolvem a partir de múltiplos brotos epiteliais endodérmicos que se ramificam e se canalizam para formar entre 10 e 12 ductos, que se abrem independentemente no assoalho da boca.

Desenvolvimento da face

Os **primórdios da face** aparecem no início da quarta semana em torno do estomodeu (primórdio da boca) (Fig. 9-25*A* e *B*). O desenvolvimento da face depende da influência indutiva do prosencéfalo (através de gradientes morfogênicos sonic hedgehog), da zona ectodérmica frontonasal e do desenvolvimento dos olhos. Os cinco primórdios faciais aparecem como proeminências em torno do estomodeu (Fig. 9-25*A*):



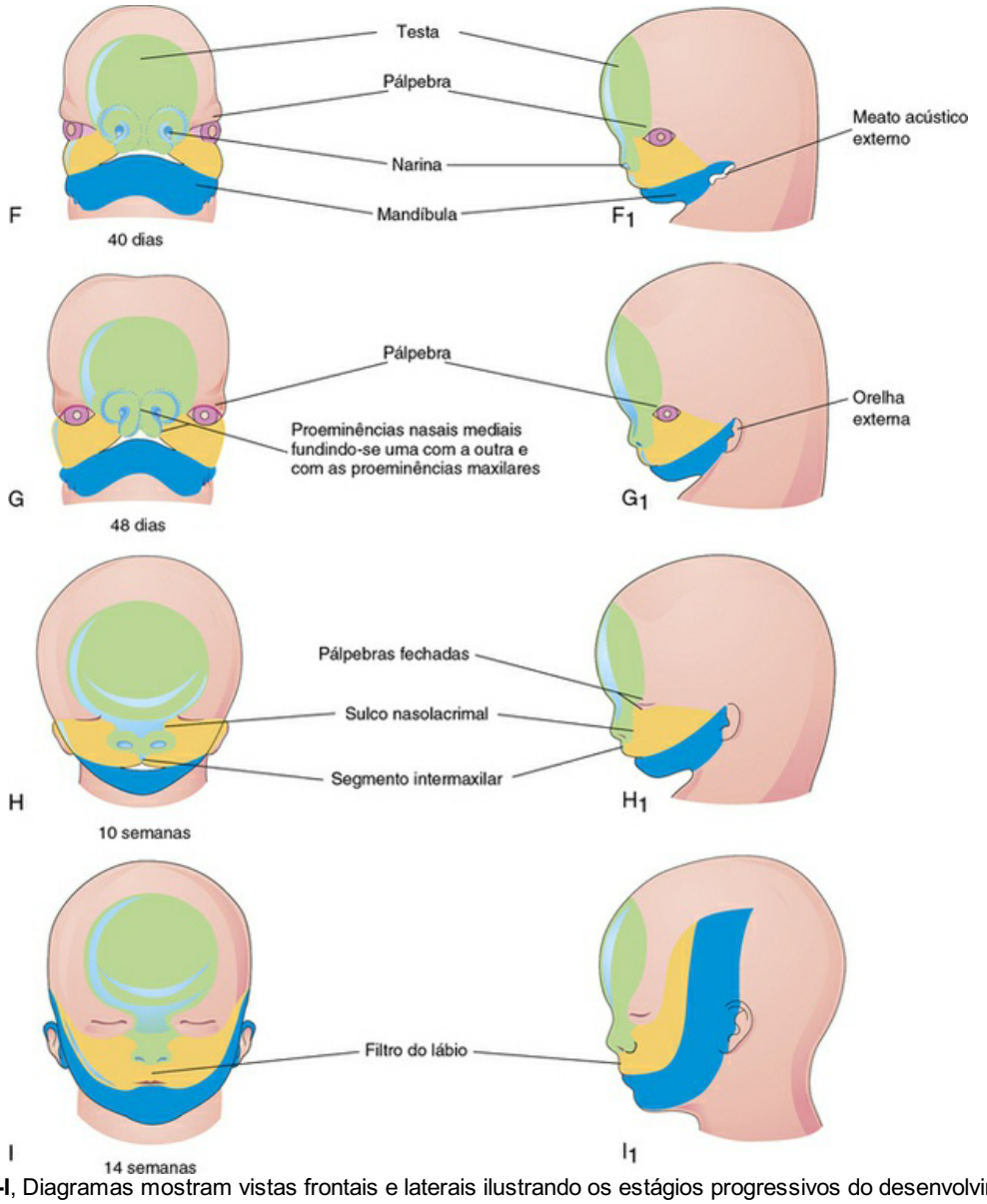


FIGURA 9-25 **A-I**, Diagramas mostram vistas frontais e laterais ilustrando os estágios progressivos do desenvolvimento da face.

- Uma proeminência frontonasal.
- Um par de proeminências maxilares.
- Um par de proeminências mandibulares.

As proeminências maxilares e mandibulares são derivadas do primeiro par de arcos faríngeos. As proeminências são produzidas principalmente pela expansão de populações da crista neural que se originam a partir das pregas neurais do mesencéfalo e do rombencéfalo rostral durante a quarta semana. Essas células são a principal fonte de componentes de tecido conjuntivo, incluindo cartilagens, osso e ligamentos nas regiões facial e bucal.

A **proeminência frontonasal** circunda a porção ventrolateral do prosencéfalo, que dá origem às **vesículas ópticas** que formam os olhos (Fig. 9-25*C*). A parte frontal da proeminência frontonasal forma a testa; a parte nasal forma o limite rostral do estomodeu e do nariz. As **proeminências maxilares** formam os limites laterais do **estomodeu**, e as **proeminências mandibulares** constituem o limite caudal do estomodeu (Fig. 9-26). As proeminências faciais são **centros ativos de crescimento** no mesênquima subjacente. Esse tecido conjuntivo embrionário é contínuo de uma proeminência para outra.

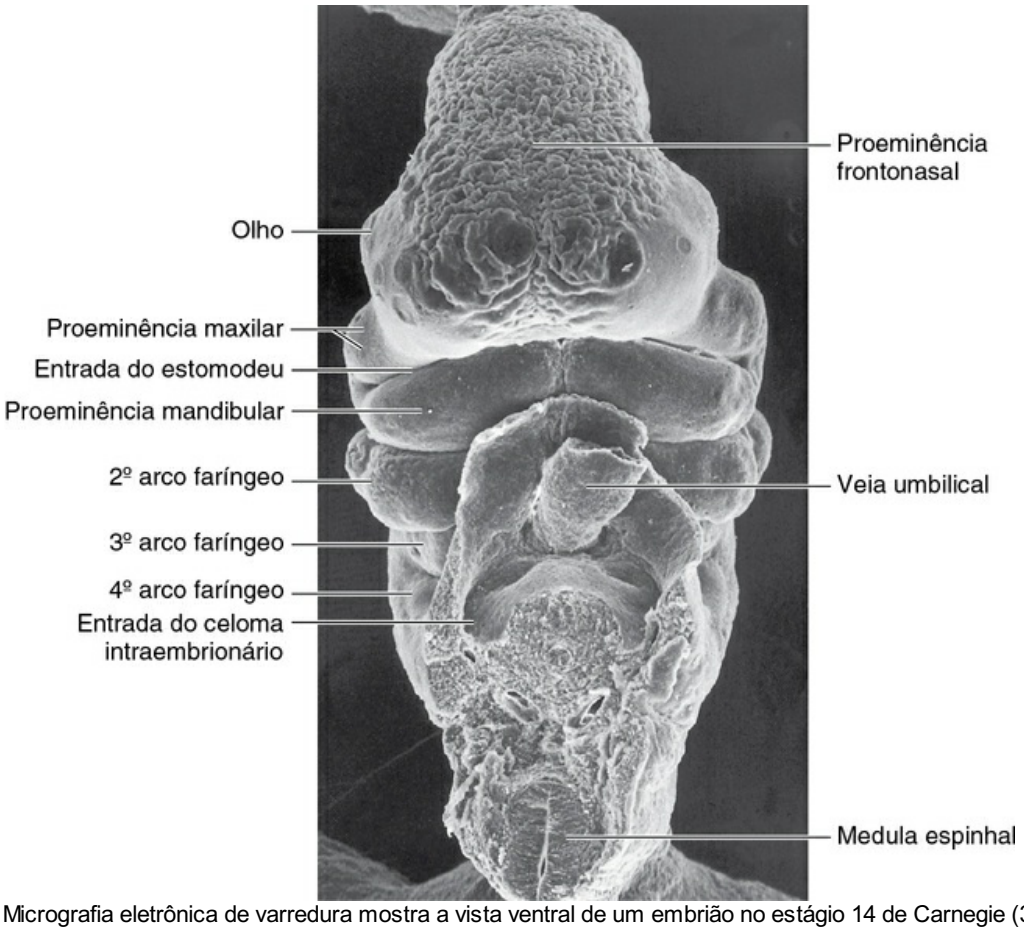


FIGURA 9-26 Micrografia eletrônica de varredura mostra a vista ventral de um embrião no estágio 14 de Carnegie (30 a 32 dias).

O desenvolvimento facial ocorre principalmente entre a quarta e oitava semanas (Fig. 9-25*A*-*G*). Ao final do período embrionário, a face apresenta, inquestionavelmente, uma aparência humana. As proporções faciais desenvolvem-se durante o período fetal (Fig. 9-25*H* e *I*). A mandíbula inferior e o lábio inferior são as primeiras partes da face a se formar. Elas resultam da fusão das extremidades mediais da proeminência mandibular no plano mediano. A covinha comum do queixo resulta da fusão incompleta das proeminências.

No final da quarta semana, espessamentos ovalados bilaterais do ectoderma superficial (**placoides nasais**, os primórdios do *epitélio nasal*) desenvolveram-se nas partes inferolaterais da **proeminência frontonasal** (Fig. 9-27e Fig. 9-28*A* e *B*). Inicialmente, esses placoides são convexos, mas mais tarde são estirados para produzir uma depressão plana em cada **placoide**. O mesênquima nas margens dos placoides prolifera, produzindo elevações em forma de ferradura, as **proeminências nasais mediais e laterais**. Como resultado, os placoides nasais situam-se nessas depressões, as **fossetas nasais** (Fig. 9-28*C* e *D*). Essas fossetas são os primórdios das **narinas** anteriores e das **cavidades nasais** (Fig. 9-28*E*) e as proeminências nasais laterais formam as asas (lados) do nariz.

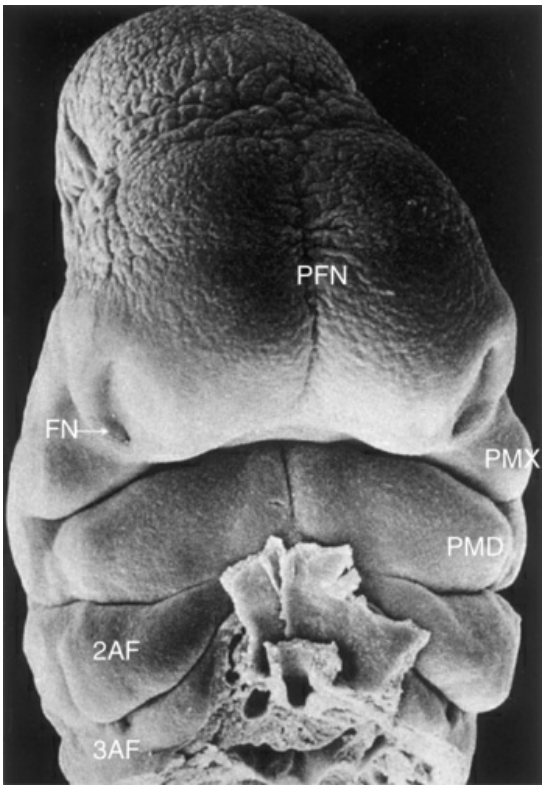


FIGURA9-27 Micrografia eletrônica de varredura mostra a vista ventral de um embrião no estágio 15 de Carnegie com aproximadamente 33 dias com um comprimento cabeça-nádegas de 8 mm. Observe o processo frontonasal proeminente (*PFN*) circundando o telencéfalo (prosencéfalo) e as fossetas nasais (*FN*) localizadas nas regiões ventrolaterais do PFN. As proeminências nasais mediais e laterais circundam essas fossetas. As proeminências maxilares (*PMX*) formam os limites laterais do estomodeu. As proeminências mandibulares fundidas (*PMD*) estão localizadas imediatamente caudais ao estomodeu. O segundo arco faríngeo (*2AF*) mostra margens pendentes (opérculos), e o terceiro arco (*3AF*) também é claramente visível. (De Hinrichsen K: The early development of morphology and patterns of the face in the human embryo, *Adv Anat Embryol Cell Biol* 98:1, 1985).

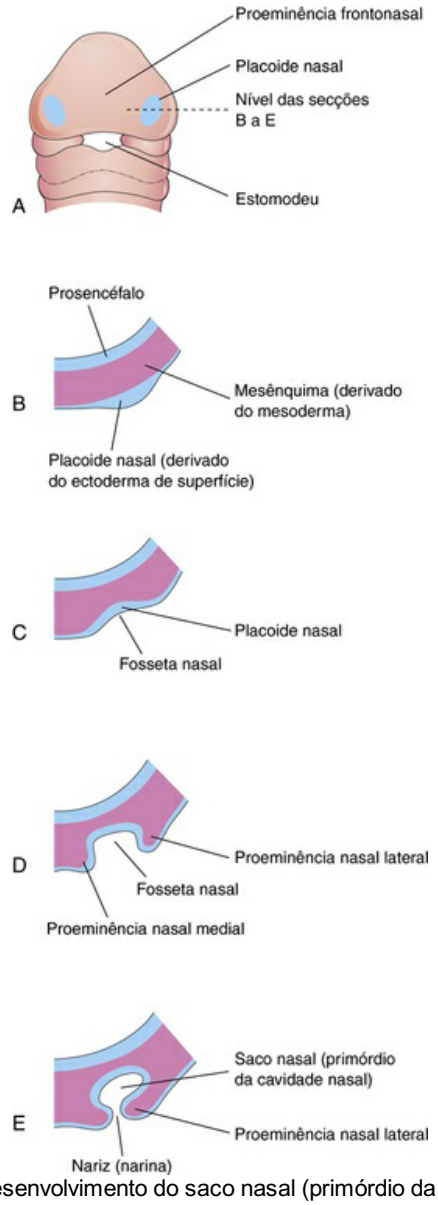


FIGURA 9-28 Estágios progressivos no desenvolvimento do saco nasal (primórdio da cavidade nasal). **A**, Vista ventral de um embrião com aproximadamente 28 dias. **B-E**, Secções transversais do lado esquerdo do saco nasal em desenvolvimento.

A proliferação do mesênquima nas **proeminências maxilares** faz com que elas aumentem de tamanho e cresçam medialmente em direção uma à outra e às **proeminências nasais** (Figs. 9-25*D* a *G*, 9-26 e 9-27). Essa expansão impulsionada pela proliferação resulta em movimento das **proeminências nasais mediais** em direção ao plano mediano e em direção à outra; um processo regulado pela sinalização do receptor α-polipeptídeo do fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGFRA). Cada **proeminência nasal lateral** é separada da proeminência maxilar por uma fenda, o sulco nasolacrimal (Fig. 9-25*C* e *D*).

Ao final da quinta semana, os **primórdios das aurículas** (parte externa das orelhas) começaram a se desenvolver (Figs. 9-29 e 9-25*E*). **Seis saliências auriculares** (três tumefações mesenquimais em cada lado) formam-se em torno do primeiro sulco faríngeo, o primórdio da aurícula e do **meato acústico externo**, respectivamente. Inicialmente, as orelhas externas estão localizadas na região do pescoço (Fig. 9-30); entretanto, conforme a mandíbula se desenvolve, elas se tornam localizadas no lado da cabeça ao nível dos olhos (Fig. 9-25*H*).

FIGURA 9-29 Micrografia eletrônica de varredura mostra a vista oblíqua da região craniofacial de um embrião no estágio 16 de aproximadamente 41 dias com um comprimento cabeça- nádegas de 10,8 mm. A proeminência maxilar (*PMX*) aparece intumescida lateralmente e encravada entre as proeminências nasais lateral (*PNL*) e medial (*PNM*) em torno da fosseta nasal (*FN*). As saliências auriculares (*SA*) estão presentes em ambos os lados do sulco faríngeo, entre o primeiro e o segundo arcos, que formarão o meato acústico externo (*MAE*). *PMD*, Proeminência mandibular; *EST*, estomodeu. (De Hinrichsen K: The early development of morphology and patterns of the face in the human embryo, *Adv Anat Embryol Cell Biol* 98:1, 1985.)

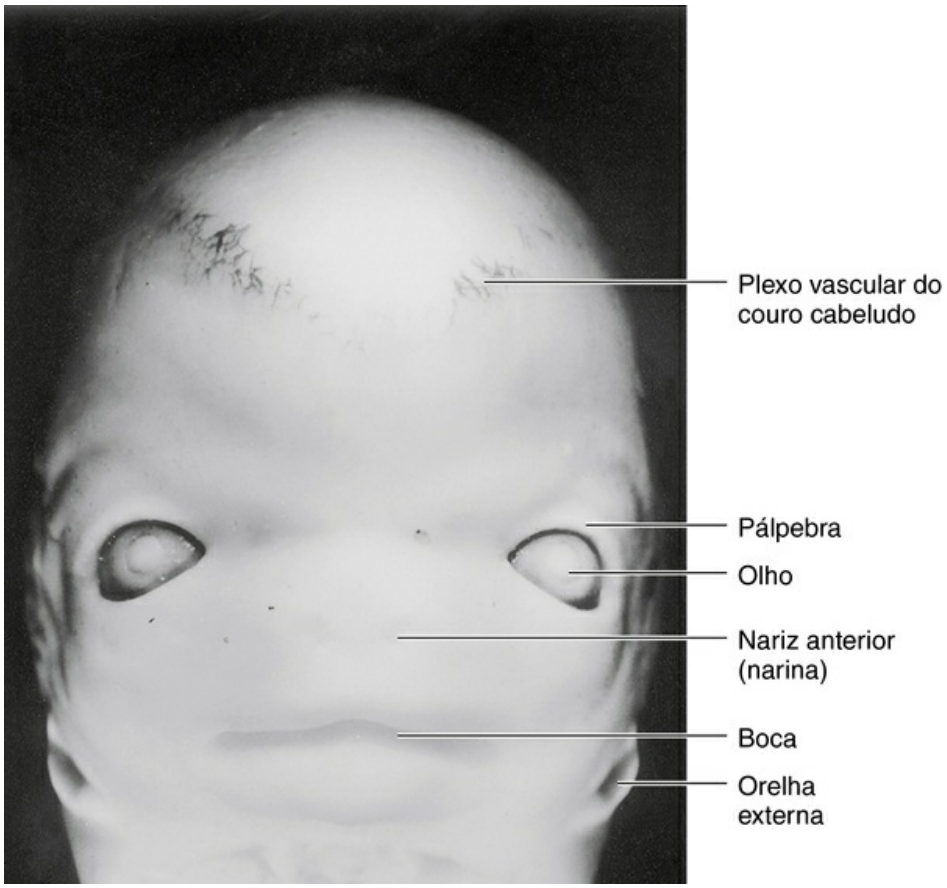


FIGURA 9-30 Vista ventral da face de um embrião no estágio 22, com aproximadamente 54 dias. Os olhos estão muito separados e as orelhas estão em posição baixa neste estágio. (De Nishimura H, Semba R, Tanimura T, Tanaka O: *Prenatal development of the human with special reference to craniofacial structures: an atlas.* Bethesda, MD, 1977, U.S. Department of Health, Education, and Welfare, National Institutes of Health).

Ao final da sexta semana, cada **proeminência maxilar** começa a se fundir com a **proeminência nasal lateral** ao longo da linha do sulco nasolacrimal (Figs. 9-31 e 9-32). Isso estabelece a continuidade entre o lado do nariz, que é formado pela proeminência nasal lateral e a região da bochecha, formada pela proeminência maxilar.

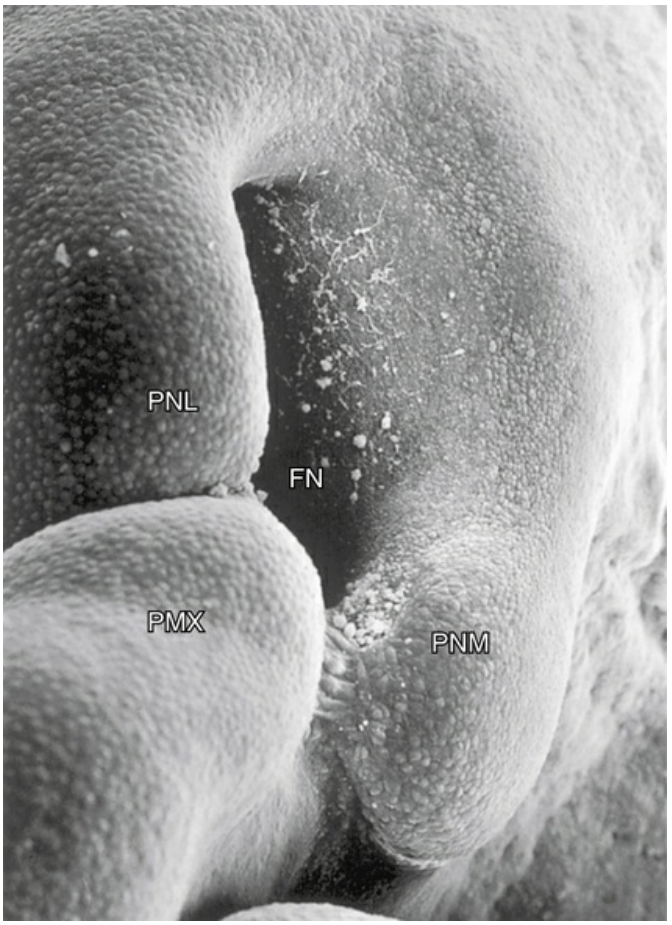


FIGURA 9-31 Micrografia eletrônica de varredura da região nasal direita de um embrião no estágio 17 de aproximadamente 41 dias, com um comprimento cabeça-nádegas de 10,8 mm, mostra a proeminência maxilar (*PMX*) fundindo-se com a proeminência nasal medial (*PNM*). Pontes epiteliais podem ser observadas entre essas proeminências. A depressão representando o sulco nasolacrimal encontra-se entre a PMX e a proeminência nasal lateral (*PNL*). Observe a grande fosseta nasal (*FN*). (From Hinrichsen K: The early development of morphology and patterns of the face in the human embryo, *Adv Anat Embryol Cell* Biol 98:1, 1985).

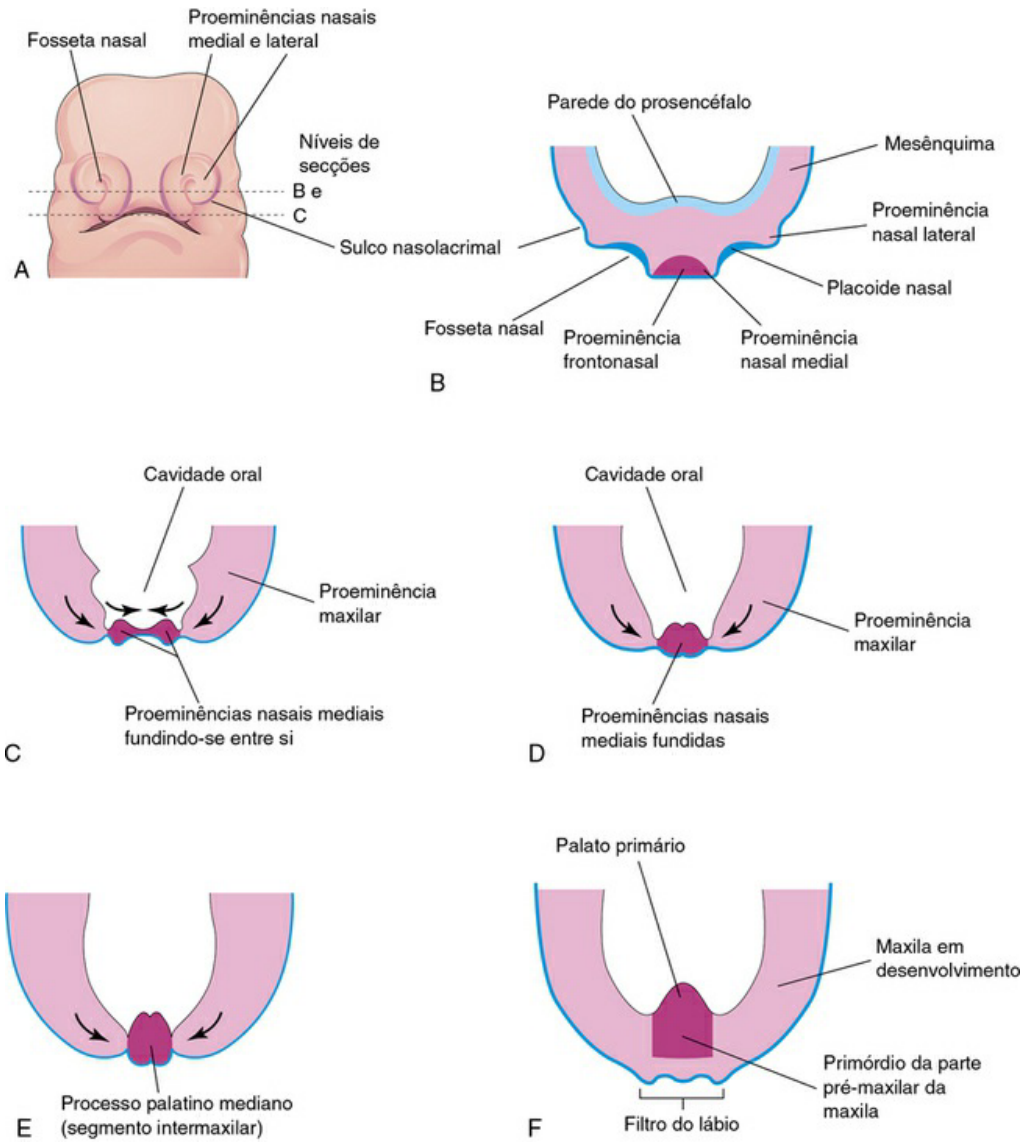


FIGURA 9-32 Desenvolvimento inicial da maxila, do palato, e do lábio superior. **A**, Diagrama de uma vista facial de um embrião de 5 semanas. **B** e **C**, Esquemas de secções horizontais nos níveis mostrados em A. As *setas* indicam o crescimento subsequente das proeminências maxilares e nasais mediais em direção ao plano mediano e a fusão dessas proeminências uma com as outras. **D** a **F**, Secções semelhantes de embriões mais desenvolvidos ilustra a fusão das proeminências nasais mediais entre si e com as proeminências maxilares para formar o lábio superior. Estudos sugerem que o lábio superior é formado inteiramente a partir das proeminências maxilares.

O **ducto nasolacrimal** desenvolve-se a partir de um revestimento em forma de bastão do ectoderma no assoalho do **sulco nasolacrimal**. Esse espessamento forma um cordão epitelial maciço, que se separa do ectoderma e se aprofunda no mesênquima. Posteriormente, como resultado da apoptose (morte celular programada), o cordão epitelial canaliza-se para formar um ducto. A extremidade superior do ducto expande-se para formar o **saco lacrimal**. No final do período fetal, o **ducto nasolacrimal** drena para o meato inferior na parede lateral da cavidade nasal. O ducto torna-se completamente evidente após o nascimento.

Entre a sétima e a décima semanas, as proeminências nasais mediais fundem-se com as proeminências maxilares e nasais laterais (Fig. 9-25*G* e *H*). A fusão das proeminências requer a desintegração de seus epitélios de superfície que estavam em contato, o que resulta no entrelaçamento das células mesenquimais subjacentes. A fusão das proeminências nasal medial e maxilar resulta na continuidade da mandíbula superior e do lábio e na separação das fossetas nasais do estomodeu.

Quando as proeminências nasais mediais se fundem, elas formam um **segmento intermaxilar** (Figs. 9-25*H* e 9-32*E* e *F*). Esse segmento forma a parte média (filtro) do lábio superior, a parte pré-maxilar da maxila e suas gengivas associadas e o palato primário.

Estudos clínicos e embriológicos indicam que o lábio superior é formado inteiramente a partir das proeminências maxilares. As partes inferiores das proeminências nasais mediais parecem ter se posicionado profundamente e foram recobertas por extensões mediais das proeminências maxilares para formarem o **filtro** (Fig. 9-25*H* e *I*). Além dos derivados dos tecidos conjuntivo e muscular, vários ossos são derivados do

mesênquima nas proeminências faciais.

Até o final da sexta semana, as mandíbulas primordiais são compostas de massas de tecido mesenquimal. Os lábios e as gengivas começam a se desenvolver quando um espessamento linear do ectoderma, a **lâmina labiogengival**, cresce no mesênquima subjacente (Fig. 9-36*B*). Gradualmente, a maior parte da lâmina se degenera, deixando um **sulco labiogengival** entre os lábios e a gengiva (Fig. 9-36*H*). Uma pequena área de lâmina labiogengival persiste no plano mediano para formar o freio do lábio superior, que liga o lábio à gengiva.

Um desenvolvimento adicional da face ocorre lentamente durante o período fetal e resulta principalmente de mudanças na proporção e posições relativas dos componentes faciais. Durante o período fetal inicial, o nariz é plano, e a mandíbula é subdesenvolvida (Fig. 9-25*H*). Na 14ª semana, o nariz e a mandíbula apresentam suas formas características quando o desenvolvimento facial está completo (Fig. 9-25*I*).

Com o aumento do encéfalo, a **cavidade craniana** (espaço ocupado pelo encéfalo) expande-se bilateralmente. Isso faz com que as **órbitas** (cavidades ósseas contendo os globos oculares), que estavam orientadas lateralmente, assumam uma orientação voltada para a frente. A abertura do meato acústico externo (canal auditivo) parece se elevar, mas ele permanece estacionário; o alongamento da mandíbula cria esta falsa impressão. A aparência pequena da face pré-natal resulta de maxila e mandíbula rudimentares, dentes decíduos (dentição primária) não erupcionados, e cavidades nasais e seios maxilares pequenos.

O desenvolvimento facial necessita de todos os seguintes componentes:

- A **proeminência nasal frontal** forma a testa, dorso e o ápice do nariz (Fig. 9-25*F*).
- As **proeminências nasais laterais** formam as asas (lados) do nariz.
- As **proeminências nasais mediais** formam o septo nasal, o osso etmoide e a **placa cribriforme** (aberturas para a passagem dos nervos olfatórios).
- As **proeminências maxilares** formam as regiões das bochechas superiores e o lábio superior.
- As **proeminências mandibulares** formam o queixo, o lábio inferior e as regiões das bochechas.

Atresia do ducto nasolacrimal

Parte do ducto nasolacrimal, ocasionalmente, não consegue canalizar, resultando em **atresia congênita** (falta de uma abertura) do ducto nasolacrimal. A obstrução desse ducto com sintomas clínicos ocorre em aproximadamente 6% dos recém-nascidos.

Seios e cistos auriculares congênitos

Pequenos seios e cistos auriculares estão normalmente localizados em uma área triangular da pele anteriormente à aurícula da orelha externa (Fig. 9-9*F*); no entanto, eles podem ocorrer em outros locais em torno da aurícula ou no lóbulo (lóbulo da orelha). Embora alguns seios e cistos sejam remanescentes do primeiro sulco faríngeo, outros representam pregas ectodérmicas sequestradas durante a formação da aurícula a partir das seis saliências auriculares (massas nodulares do mesênquima do primeiro e do segundo arcos que se agrupam para formar a aurícula). Os seios e os cistos são classificados como pequenos defeitos que não apresentam consequências médicas sérias.

Desenvolvimento das cavidades nasais

Conforme ocorre o desenvolvimento da face, os **placoides nasais** tornam-se deprimidos, formando as fossetas nasais (Figs. 9-27, 9-28 e 9-31). A proliferação do mesênquima circundante forma as **proeminências nasais** mediais e laterais, que resultam no aprofundamento das fossetas nasais e a formação dos **sacos nasais** primitivos. Cada saco cresce dorsalmente e em posição ventral ao prosencéfalo em desenvolvimento. No início, os sacos estão separados da cavidade oral pela membrana oronasal (Fig. 9-33*A*). Essa membrana rompe-se no final da sexta semana, fazendo com que a cavidades nasal e oral se comuniquem (Fig. 9-33*B* e *C*). Tampões epiteliais temporários são formados nas cavidades nasais a partir da proliferação de células que as revestem. Em meados da 16ª semana, os tampões nasais desaparecem.

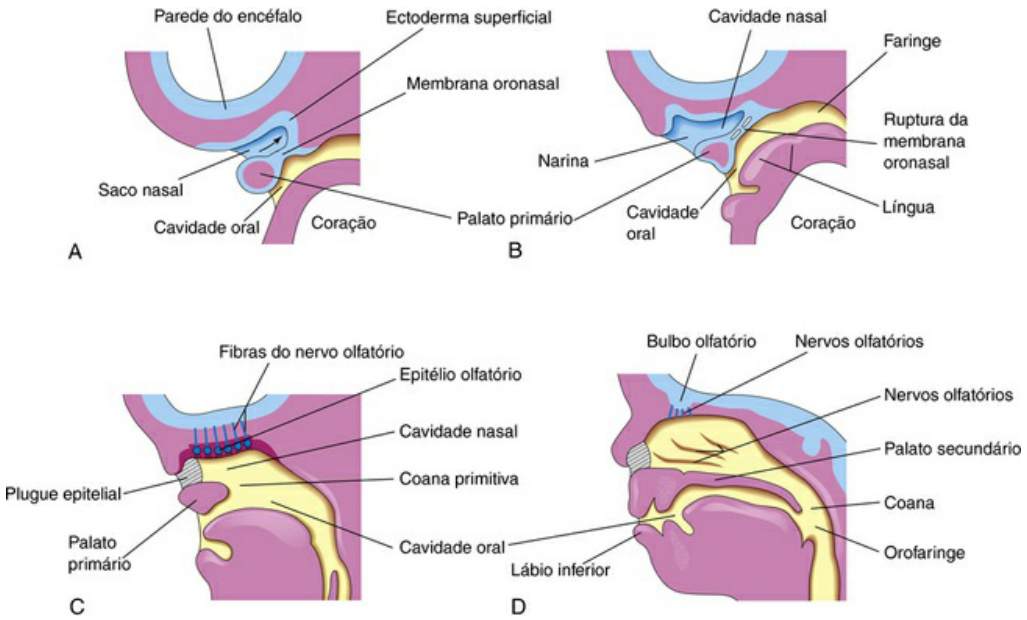


FIGURA 9-33 Secções sagitais da cabeça mostram o desenvolvimento das cavidades nasais. O septo nasal foi removido. **A**, Desenvolvimento com cinco semanas. **B**, Com seis semanas, a membrana oronasal rompe-se. **C**, Com sete semanas, a cavidade nasal comunica-se com a cavidade oral e o epitélio olfatório se desenvolve. **D**, Com 12 semanas, o palato e a parede lateral da cavidade nasal se desenvolvem.

As regiões de continuidade entre as cavidades nasal e oral são as **coanas primitivas** (aberturas da cavidade nasal dentro da faringe nasal). Após o desenvolvimento do **palato secundário**, as coanas estão localizadas na junção da cavidade nasal e faringe (Figs. 9-33*D* e 9-36). Enquanto essas alterações estão ocorrendo, as conchas nasais superior, média e inferior desenvolvem-se como elevações das paredes laterais das cavidades nasais (Fig. 9-33*D*). Ao mesmo tempo, o epitélio ectodérmico no teto de cada cavidade nasal torna-se especializado para formar o **epitélio olfatório** (Fig. 9-33*C*). Algumas células epiteliais diferenciam-se em **células receptoras olfativas** (neurônios). Os axônios neuronais constituem os **nervos olfatórios**, que crescem para os **bulbos olfatórios** do encéfalo (Fig. 9-33*C* e *D*).

A maior parte do lábio superior, maxila e palato secundário forma-se a partir da proeminência maxilar (Fig. 9-25*H*). Essas proeminências fundem-se lateralmente com as **proeminências mandibulares**. Os lábios e as bochechas primordiais são invadidos pelo mesênquima do segundo par de arcos faríngeos, que se diferenciam em músculos faciais (Fig. 9-5 e Tabela 9-1). Os músculos da expressão facial são inervados pelo **nervo facial** (NC VII), o nervo do segundo arco. O mesênquima do primeiro par de arcos diferencia-se em músculos da mastigação e em alguns outros, todos eles inervados pelo **nervo trigêmeo** (NC V), que supre o primeiro par de arcos.

Seios Paranasais

Alguns seios paranasais, como os **seios maxilares**, começam a se desenvolver durante o final da vida fetal; os seios restantes desenvolvem-se após o nascimento. Eles se formam a partir de divertículos (protuberâncias) das paredes das cavidades nasais e se tornam extensões pneumáticas (cheias de ar) das cavidades nasais nos ossos adjacentes, como os seios maxilares na maxila, e os **seios frontais** nos ossos frontais. As aberturas originais dos divertículos persistem como orifícios dos seios adultos.

Órgão Vomeronasal

A primeira aparência do **primórdio vomeronasal** é sob a forma de espessamentos epiteliais bilaterais sobre o septo nasal. A invaginação posterior do primórdio e a sua separação do epitélio do septo nasal forma um **órgão vomeronasal** (OVN) tubular entre o 37° e o 43° dia (Fig. 9-34). Essa estrutura quimiossensorial, que posteriormente termina em um fundo cego, atinge seu maior desenvolvimento entre a 12ª e a 14ª semanas. Mais tarde, a população receptora é gradativamente substituída por células ciliadas desiguais. O OVN está consistentemente presente na forma de uma estrutura bilateral do tipo ducto no septo nasal, superior à cartilagem parasseptal (Fig. 9-34). O OVN tubular humano com suas minúsculas aberturas anteriores é um homólogo verdadeiro do OVN em outros mamíferos, répteis e anfíbios, utilizados como um órgão sensorial

olfatório tipicamente auxiliar para detectar feromônios.

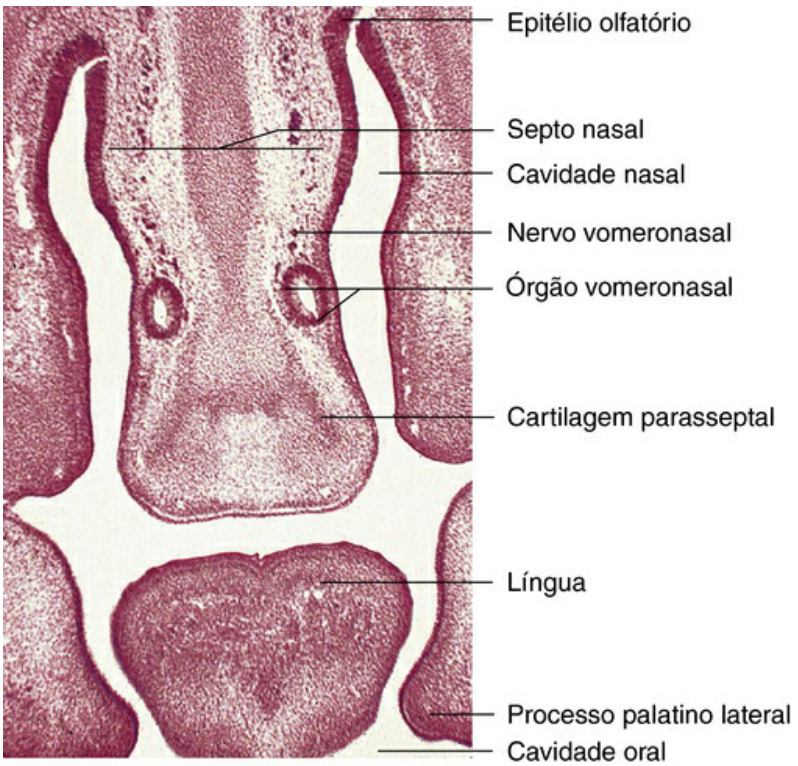


FIGURA 9-34 Fotomicrografia de uma secção frontal das regiões das cavidades oral e nasal em desenvolvimento de um embrião humano de 22 mm, com aproximadamente 54 dias, mostra o órgão vomeronasal tubular bilateral.

Desenvolvimento pós-natal dos seios paranasais

A maioria dos seios paranasais é rudimentar ou está ausente nos recém-nascidos. Os **seios maxilares** são pequenos ao nascimento. Eles crescem lentamente até a puberdade e não estão totalmente desenvolvidos antes de todos os dentes permanentes erupcionarem no adulto jovem.

Os **seios frontais** ou **esfenoidais** não estão presentes ao nascimento. As células etmoidais (seios) são pequenas antes da idade de 2 anos, e só começam a crescer rapidamente entre os 6 a 8 anos de idade. Com aproximadamente 2 anos de idade, as duas células etmoidais mais anteriores crescem no osso frontal, formando um **seio frontal** de cada lado. Normalmente, os seios frontais são observados em radiografias por volta do sétimo ano de vida.

As duas células etmoidais mais posteriores crescem no osso esfenoide por volta dos 2 anos de idade, formando dois **seios esfenoidais**. O crescimento dos seios paranasais é importante na alteração do tamanho e da forma da face durante a infância e na adição de ressonância à voz durante a adolescência.

Desenvolvimento do palato

O palato desenvolve-se a partir de dois primórdios, os palatos primário e secundário. A palatogênese (processo morfogenético regulado) começa na sexta semana, mas não é completada até a 12ª semana. *Vias moleculares, incluindo WNT E PRICKLE1, estão envolvidas neste processo.* O período crítico da palatogênese é a partir do final da sexta semana até o início da nona semana. O palato desenvolve-se em dois estágios: primário e secundário.

Palato Primário

No início da sexta semana, o palato primário (**processo mediano**) começa a se desenvolver (Figs. 9-32*F* e 9-33). Formado pela fusão das **proeminências nasais mediais**, este segmento é inicialmente uma massa em forma de cunha de mesênquima entre as superfícies internas das **proeminências maxilares** das maxilas em desenvolvimento. O palato primário forma a face anterior e da linha média da maxila, a parte **pré-maxilar da maxila** (Fig. 9-35*B*). Ele representa apenas uma pequena parte do **palato duro** no adulto (anterior à fossa

incisiva).

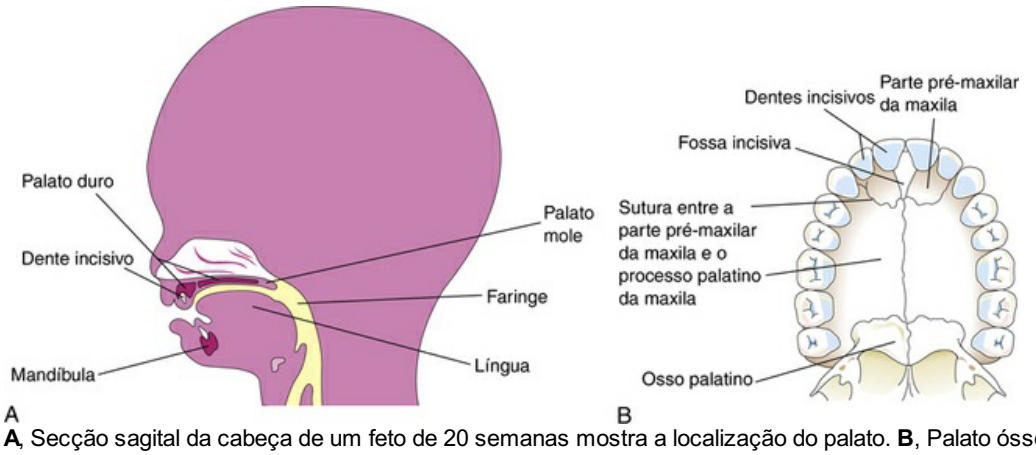


FIGURA 9-35 **A**, Secção sagital da cabeça de um feto de 20 semanas mostra a localização do palato. **B**, Palato ósseo e arco alveolar de um adulto jovem. A sutura entre a parte pré-maxilar da maxila e os processos palatinos fundidos das maxilas geralmente é visível no crânio de um adulto jovem. Em crânios secos de adultos mais velhos, a sutura não é visível.

Palato Secundário

O palato secundário (palato definitivo) é o primórdio das partes duras e moles do palato (Figs. 9-33*D* e 9-35). O palato começa a se desenvolver no início da sexta semana, a partir de duas projeções mesenquimais que se estendem das faces internas das **proeminências maxilares**. Esses **processos palatinos laterais** (prateleiras palatinas) inicialmente projetam-se inferomedialmente em cada lado da língua (Figs. 9-36*B* e 9-37*A* e *B*). Com o alongamento da mandíbula, a língua é puxada de sua raiz, e é trazida em uma posição inferior na boca.

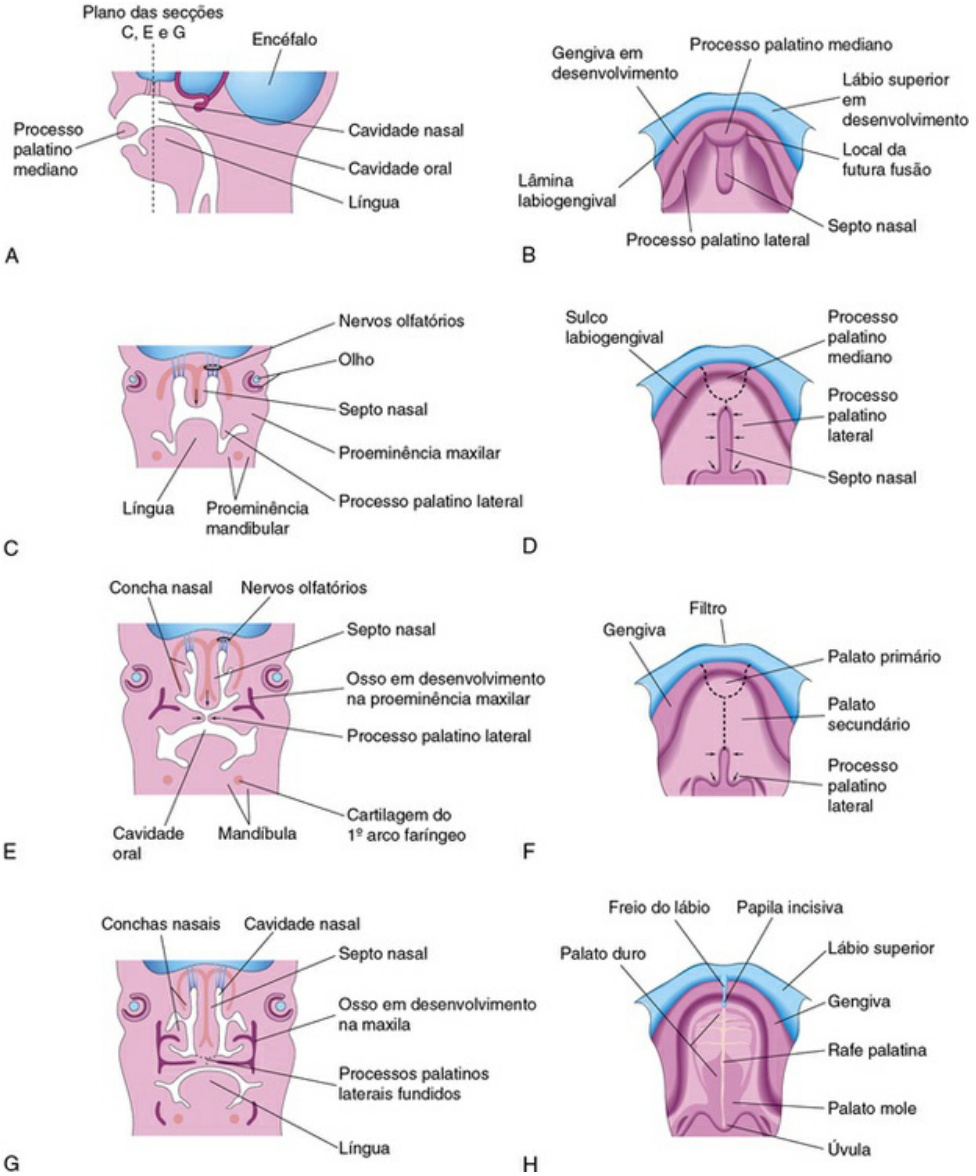


FIGURA 9-36 **A**, Desenho de uma secção sagital da cabeça embrionária no final da sexta semana mostra o processo palatino mediano. **B**, **D**, **F** e **H**, Secções do teto da boca da sexta à 12ª semana mostra o desenvolvimento do palato. As ***linhas tracejadas*** em **D** e **F** indicam a fusão dos processos palatinos. As ***setas*** indicam o crescimento medial e posterior dos processos palatinos laterais. **C**, **E** e **G**, Secções frontais da cabeça mostram a fusão dos processos palatinos laterais entre si, o septo nasal e a separação das cavidades nasal e oral.

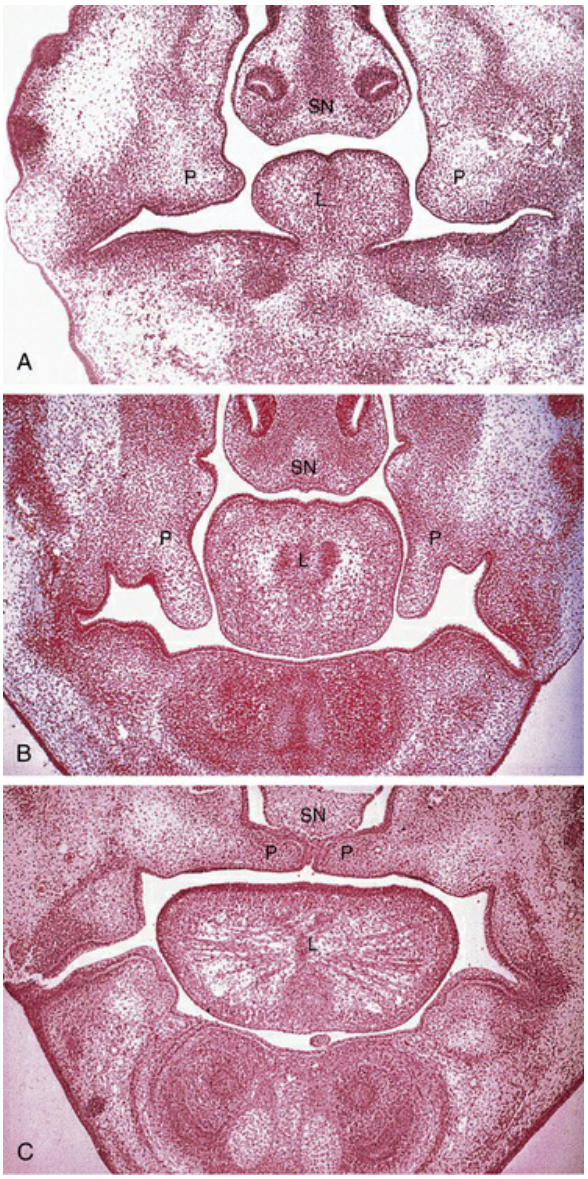


FIGURA 9-37 Secções frontais de cabeças embrionárias mostram o desenvolvimento dos processos palatinos laterais (P), septo nasal (SN) e língua (L) durante a oitava semana. **A**, Secção de um embrião com um comprimento cabeça-nádega (CCN) de 24 mm mostra o desenvolvimento inicial dos processos palatinos. **B**, Secção de um embrião com um CCN de 27 mm mostra o palato imediatamente antes da elevação do processo palatino, **C**, Em um embrião com um CCN de 29 mm (próximo do final da oitava semana), os processos palatinos estão elevados e fundidos. (De Sandham A: Embryonic facial vertical dimension and its relationship to palatal shelf elevation, *Early Hum Dev* 12:241, 1985.)

Durante a sétima e oitava semanas, os **processos palatinos laterais** assumem uma posição horizontal sobre a língua (Figs. 9-36*E* a *H* e 9-37*C*). Essa alteração na orientação ocorre por um processo fluente facilitado em parte pela liberação de ácido hialurônico pelo mesênquima dos processos palatinos.

Gradativamente, os ossos desenvolvem-se no palato primário, formando a parte **pré-maxilar da maxila,** que aloja os dentes incisivos (Fig. 9-35*B*). Ao mesmo tempo, os ossos estendem-se a partir das maxilas e dos ossos palatinos dentro dos processos palatinos laterais para formar o **palato duro** (Fig. 9-36*E* a *G*). As partes posteriores desses processos não se ossificam. Elas estendem-se posteriormente para além do septo nasal e se fundem para formar o **palato mole**, incluindo sua projeção cônica mole, a úvula (Fig. 9-36*D*, *F* e *H*). A rafe palatina indica a linha de fusão dos processos palatinos (Fig. 9-36*H*).

Um pequeno **canal nasopalatino** persiste no plano mediano do palato entre a parte anterior da maxila e os processos palatinos das maxilas. Esse canal é representado no palato duro do adulto pela **fossa incisiva** (Fig. 9-35*B*), que é a abertura comum para os pequenos canais incisivos direito e esquerdo. Uma sutura irregular corre em cada lado a partir da fossa para o processo alveolar da maxila entre os dentes incisivo lateral e o canino, em cada lado (Fig. 9-35*B*). Ela é visível na região anterior dos palatos em pessoas jovens. Essa sutura indica onde os palatos embrionários primário e secundário se fundiram.

O septo nasal desenvolve-se como um crescimento para baixo a partir das partes internas das proeminências nasais mediais fundidas (Figs. 9-36 e 9-37). A fusão entre o septo nasal e os processos palatinos começa

anteriormente, durante a nona semana, e termina posteriormente, na 12ª semana, superior ao primórdio do palato duro (Fig. 9-36*D* a *H*).

Fenda labial e fenda palatina

As fendas do lábio superior e do palato são as anomalias congênitas craniofaciais mais comuns. Um relato de 2014 do *U.S. Department of Health and Human Services* indicou que aproximadamente 7.000 recém-nascidos apresentavam fendas orofaciais a cada ano nos Estados Unidos. Os defeitos são normalmente classificados de acordo com critérios de desenvolvimento, com a fossa incisiva utilizada como um marco de referência (Fig. 9-35*B*). Essas fendas são especialmente conspícuas, pois elas resultam em uma aparência facial anormal e fala com defeito. Existem **dois grupos principais de fendas do lábio e fenda palatina** (Figs. 9-38 a 9-40):

FIGURA 9-38 Uma criança com fendas labial e palatina unilateral. Fendas dos lábios, com ou sem fenda palatina, ocorrem em aproximadamente 1 em cada 1.000 nascimentos, e a maioria das crianças afetadas é do sexo masculino.

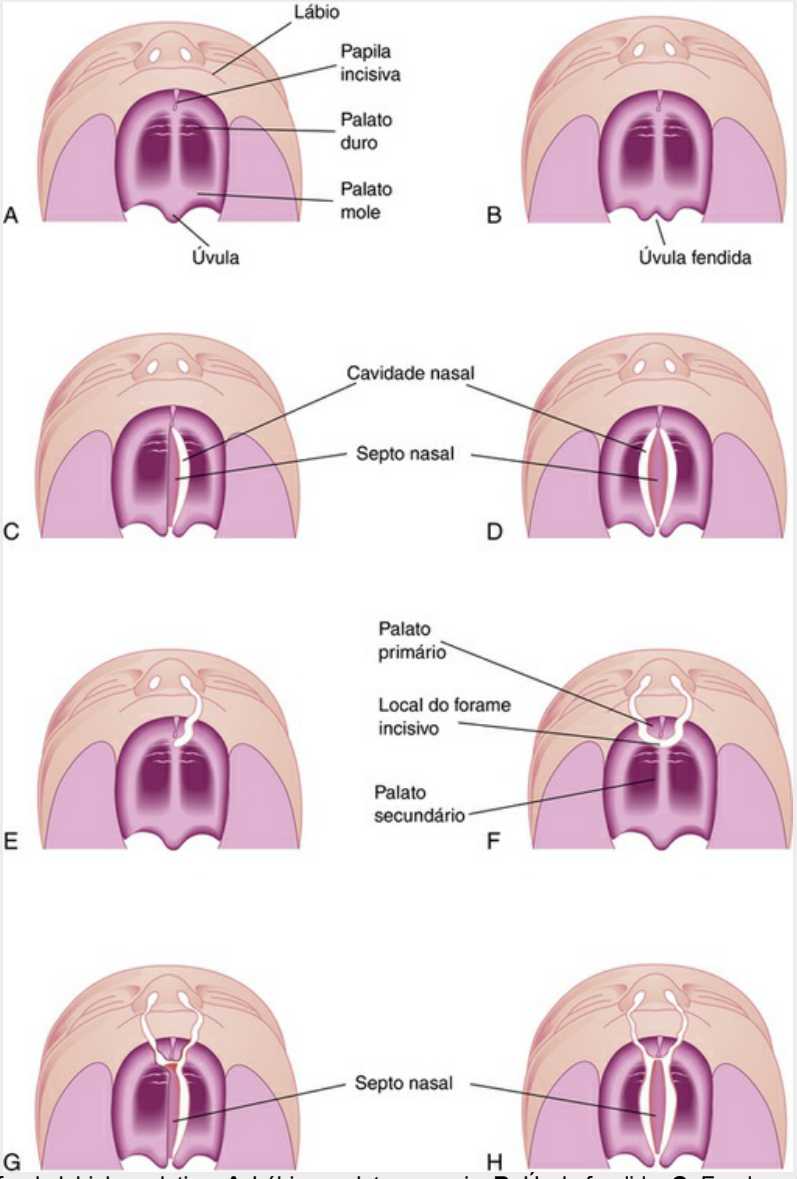


FIGURA 9-39 Tipos de fenda labial e palatina. **A**, Lábio e palato normais. **B**, Úvula fendida. **C**, Fenda unilateral do palato secundário (posterior). **D**, Fenda bilateral da parte posterior do palato. **E**, Fenda unilateral completa do lábio e do processo alveolar da maxila com uma fenda unilateral do palato primário (anterior). **F**, Fenda bilateral completa do lábio e dos processos alveolares das maxilas com fenda bilateral da parte anterior do palato. **G**, Fenda bilateral completa do lábio e dos processos alveolares dos maxilares com fenda bilateral da parte anterior do palato e fenda unilateral da parte posterior do palato. **H**, Fenda bilateral completa do lábio e dos processos alveolares das maxilas com fenda bilateral completa do palato anterior e posterior.

FIGURA 9-40 Anomalias congênitas do lábio e do palato. **A**, Criança com fenda labial unilateral esquerda e fenda palatina. **B**, Criança com uma fenda labial bilateral e fenda palatina.

- **Defeitos na fenda anterior** incluem fenda labial com ou sem uma fenda da parte alveolar da maxila. Em um defeito na fenda anterior completa, a fenda estende-se através do lábio superior e parte alveolar da maxila para a fossa incisiva, separando as partes anterior e posterior do palato (Fig. 9-39*E* e *F*). Defeitos na fenda anterior resultam de uma deficiência do mesênquima nas proeminências maxilares e do processo palatino mediano (Fig. 9-32*E*).
- **Defeitos na fenda posterior** incluem fendas do palato secundário que se estendem através das regiões do palato mole e duro até a fossa incisiva, separando as partes anterior e posterior do palato (Fig. 9-39*G* e *H*). Os defeitos das fendas posteriores resultam de um desenvolvimento defeituoso do palato secundário e distorções de crescimento dos processos palatinos laterais que impedem sua fusão. Outros fatores, tais como a largura do estomodeu, a mobilidade dos processos palatinos laterais (prateleira palatina), e os locais de degeneração focal alterada do epitélio palatino, podem contribuir para estes defeitos de nascimento.

Uma fenda labial com ou sem uma fenda palatina ocorre em aproximadamente um a cada 1.000 nascimentos, mas a frequência varia amplamente entre os grupos étnicos. Entre 60% a 80% dos recém-nascidos afetados são do sexo masculino. As fendas variam de fenda labial incompleta para aquelas que se estendem para o nariz e através da parte alveolar da maxila (Figs. 9-38 e 9-40*A* e *B*). As fendas labiais podem ser unilaterais ou bilaterais.

Uma **fenda labial unilateral** (Figs. 9-38, 9-39*E* e *F*, 9-40*A*) resulta de uma falha da proeminência maxilar no lado afetado de unir-se com as **proeminências nasais mediais**. A falha das massas mesenquimais em fundir-se e do mesênquima em proliferar e suavizar o epitélio sobrejacente resulta em um sulco labial persistente (Fig. 9-41*D*). O epitélio no sulco labial torna-se esticado, e o tecido no assoalho do sulco se rompe, resultando

em um lábio que é dividido em partes medial e lateral (Fig. 9-41*G* e *H*). Uma ponte de tecido, chamada faixa de Simonart, algumas vezes, junta as partes da fenda labial unilateral incompleta.

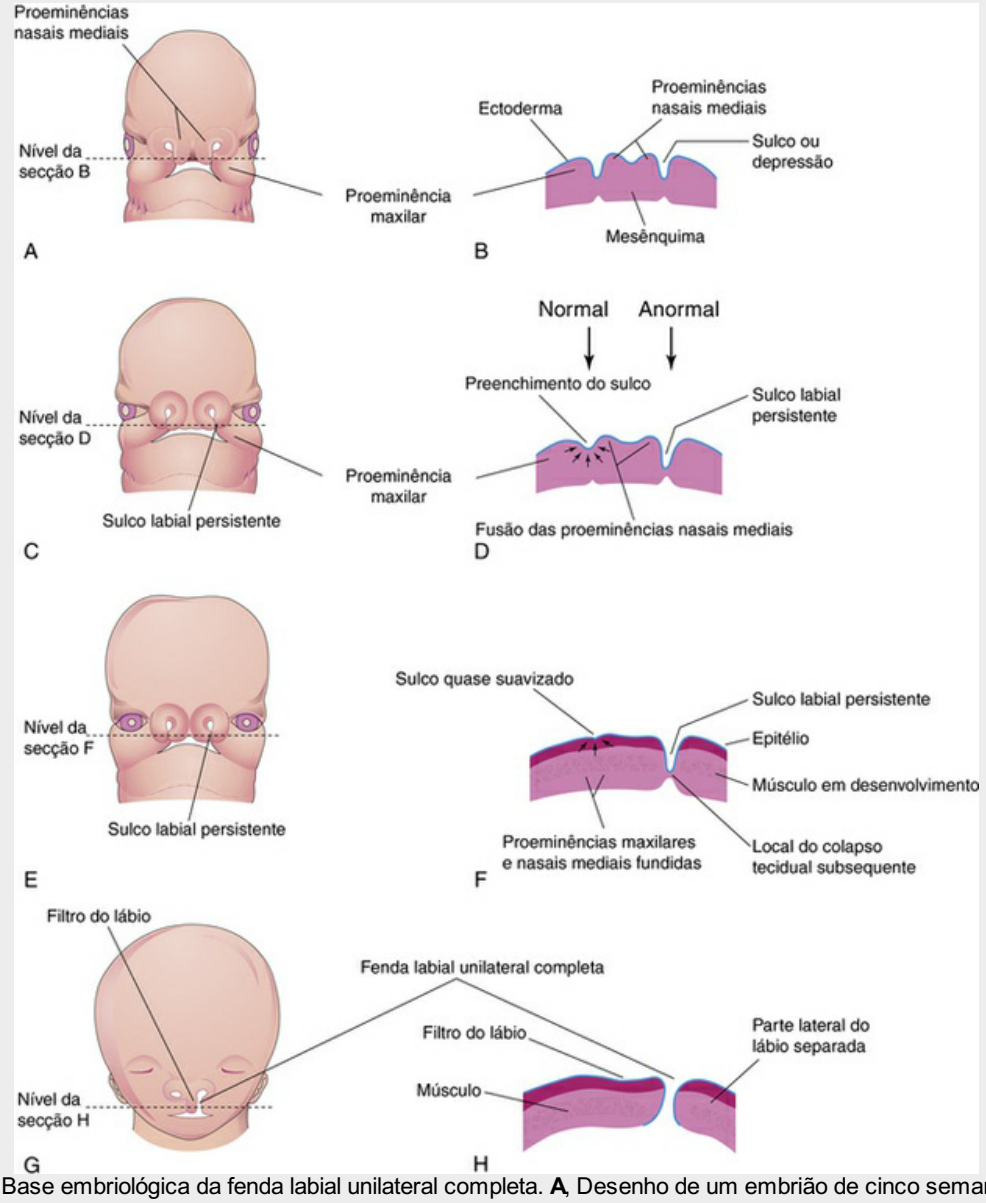


FIGURA 9-41 Base embriológica da fenda labial unilateral completa. **A**, Desenho de um embrião de cinco semanas. **B**, Secção horizontal da cabeça mostra os sulcos entre as proeminências maxilares e a fusão das proeminências nasais mediais. **C**, Desenho de um embrião de seis semanas mostra a persistência do sulco labial no lado esquerdo. **D**, Secção horizontal da cabeça mostra o sulco gradativamente sendo preenchido no lado direito após a proliferação do mesênquima (*setas*). **E**, Desenho de um embrião de sete semanas. **F**, Secção horizontal da cabeça mostra que o epitélio à direita foi quase totalmente deslocado para fora do sulco entre as proeminências maxilar e nasal medial. **G**, Desenho de um feto de 10 semanas com uma fenda labial unilateral completa. **H**, Secção horizontal da cabeça após o estiramento do epitélio e ruptura dos tecidos no assoalho do sulco labial persistente no lado esquerdo mostra a formação de uma fenda labial unilateral completa.

Uma **fenda labial bilateral** resulta de uma falha das massas mesenquimais de ambas proeminências maxilares em se encontrar e se fundirem com as proeminências nasais mediais (Fig. 9-42*C* e *D*; Fig. 9-40*B*). O epitélio em ambos os sulcos labiais torna-se esticado e se rompe (Fig. 9-41*H*). Nos casos bilaterais, os defeitos podem ser diferentes, com vários graus de alteração em cada lado. Quando ocorrer uma **fenda bilateral** completa **do lábio e da parte alveolar da maxila**, o processo palatino mediano fica com uma borda livre e se projeta anteriormente (Fig. 9-40*B*). Esses defeitos são especialmente deformantes em consequência da perda de continuidade do **músculo orbicular dos lábios** (Fig. 9-5*B*), que fecha a boca e aperta os lábios.

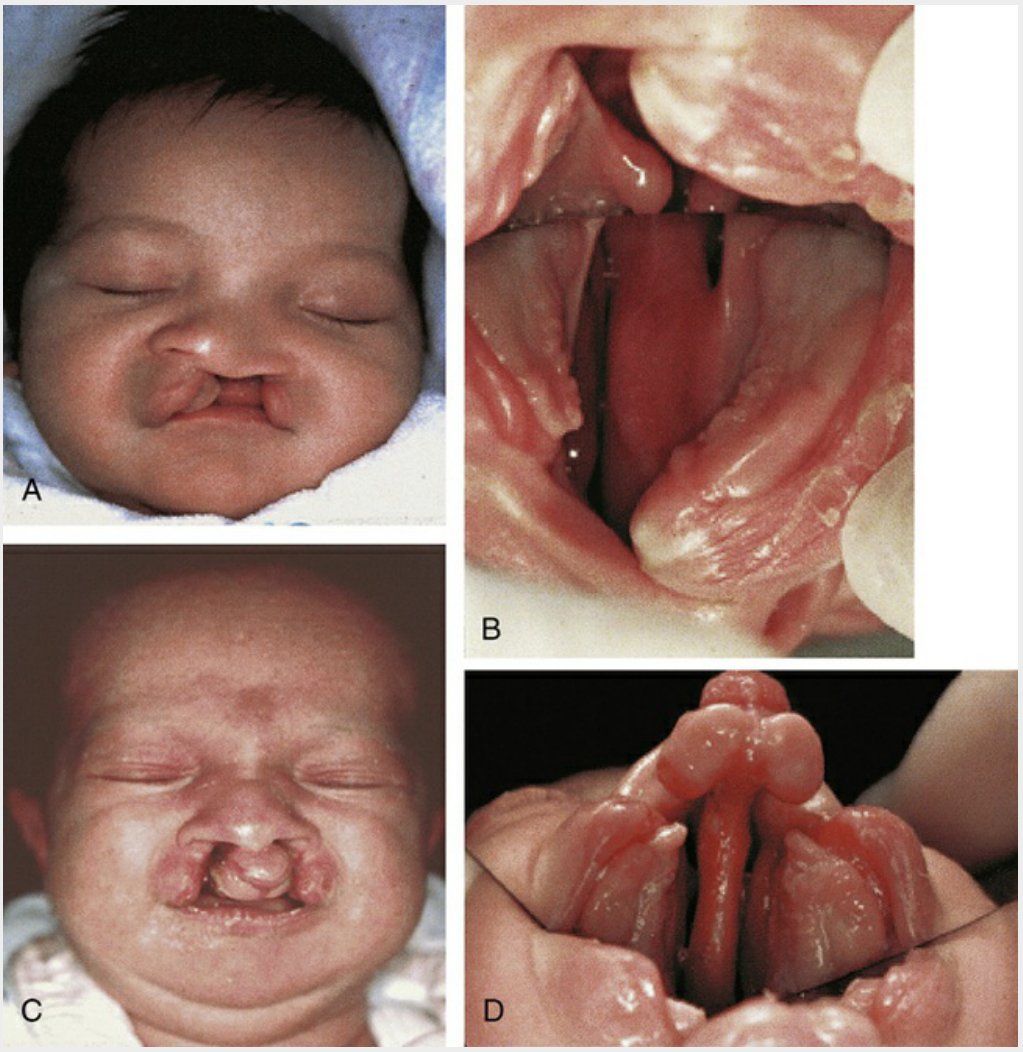


FIGURA 9-42 Anomalias congênitas no lábio e no palato. **A**, Recém-nascido do sexo masculino com um fenda labial e fenda palatina unilateral completa. **B**, Fotografia intraoral (tirada com espelho) mostra uma fenda completa unilateral esquerda das partes primária e secundária do palato. **C**, Recém-nascida do sexo feminino com um fenda labial e fenda palatina completa bilateral. **D**, Fotografia intraoral mostra uma fenda palatina completa bilateral. Observe a protrusão maxilar e os dentes natais (presentes no nascimento) no ápice gengival em cada segmento menor.

Uma **fenda labial mediana** é um defeito raro que resulta de uma deficiência mesenquimal. Esse defeito causa falha parcial ou completa das proeminências nasais mediais em se fundir e formar os processos palatinos medianos. Uma fenda labial mediana é um aspecto característico da **síndrome de Mohr**, que é transmitida como um traço recessivo autossômico. Uma fenda mediana do lábio inferior é também rara e resulta da falha de massas mesenquimais nas proeminências mandibulares de se fundirem completamente e assim suavizar a fenda embrionária entre elas (Fig. 9-25*A*).

Uma **fenda palatina** com ou sem fenda labial ocorre aproximadamente em 1 a cada 2.500 nascimentos, e ela é mais comum em meninas do que em meninos. A fenda pode envolver apenas a úvula (uma **úvula fendida** apresenta a aparência de uma cauda de peixe; Fig. 9-39*B*) ou a fenda pode se estender através das regiões do palato mole e do duro (Figs. 9-39*C* e *D* e 9-42). Em casos graves, quando associados à fenda labial, a fenda no palato estende-se através da parte alveolar da maxila e dos lábios em ambos os lados (Figs. 9-39*G* e *H* e 9-40*B*).

Uma **fenda palatina completa** indica o grau máximo de fenda de qualquer tipo particular. Por exemplo, uma fenda completa do palato posterior é um defeito no qual a fenda estende-se através do palato mole e anteriormente à fossa incisiva. O marco para distinguir defeitos de fenda anterior da posterior é a fossa incisiva. Fendas unilaterais e bilaterais do palato são classificadas em três grupos:

- *Fendas do palato anterior* (fendas anteriores à fossa incisiva) resultam da falha de massas mesenquimais dos processos palatinos laterais de se encontrarem e se fundirem com o mesênquima no palato primário (Fig. 9-39*E* e *F*).
- *Fendas do palato posterior* (fendas posteriores à fossa incisiva) resultam da falha das massas mesenquimais dos processos palatinos laterais de se encontrarem e se fundirem entre si e com o septo nasal (Fig. 9-39*C* e

D).

- *Fendas das partes secundárias do palato* (fendas dos palatos anterior e posterior) resultam da falha das massas mesenquimais dos processos palatinos laterais de se encontrarem e se fundirem com o mesênquima no palato primário entre si e com o septo nasal (Fig. 9-39*G* e *H*).

A maioria das fendas do lábio superior e do palato resulta de múltiplos fatores genéticos e não genéticos (herança multifatorial; Capítulo 20, Fig. 20-1), com cada um causando um pequeno distúrbio do desenvolvimento. Diversos estudos mostram que o gene do fator regulatório do interferon-6 (IRF6) está envolvido na formação das fendas isoladas.

Algumas fendas do lábio e/ou do palato aparecem como parte de síndromes determinadas por genes mutantes únicos. Outras fendas são partes de síndromes cromossômicas, especialmente a **trissomia do 13** (Capítulo 20, Fig. 20-8). Uns poucos casos de fendas labiais e/ou do palato parecem ser causadas por **agentes teratogênicos** (p. ex., medicamentos anticonvulsivantes). Estudos em gêmeos indicam que os fatores genéticos são mais importantes em casos de fenda labial com ou sem fenda palatina do que uma fenda palatina isolada.

Um irmão de uma criança com uma fenda palatina apresenta um risco elevado de apresentar fenda palatina, mas não tem um aumento no risco de fenda labial. Uma fenda do lábio e do processo alveolar da maxila que continua através do palato é normalmente transmitida por meio de um gene ligado ao sexo masculino. Quando nenhum dos pais é afetado, o risco de recorrência em irmãos subsequentes é de aproximadamente 4%.

Outros defeitos faciais

A **microstomia congênita** (boca pequena) resulta da fusão excessiva das massas mesenquimais nas proeminências maxilares e mandibulares do primeiro arco faríngeo. Em casos graves, o defeito pode estar associado ao subdesenvolvimento (hipoplasia) da mandíbula. Uma **narina única** resulta quando apenas um placoide nasal se forma. Um **nariz bífido** resulta quando as proeminências nasais mediais não se fundem completamente; as narinas são amplamente separadas e a ponte nasal é bífida. Em formas mais leves, existe um sulco na ponta do nariz.

No início do segundo trimestre (Fig. 9-25), as características da face fetal podem ser identificadas por ultrassonografia. Utilizando esta técnica de imagem (Fig. 9-43), os defeitos faciais, como uma fenda labial, são prontamente reconhecíveis.

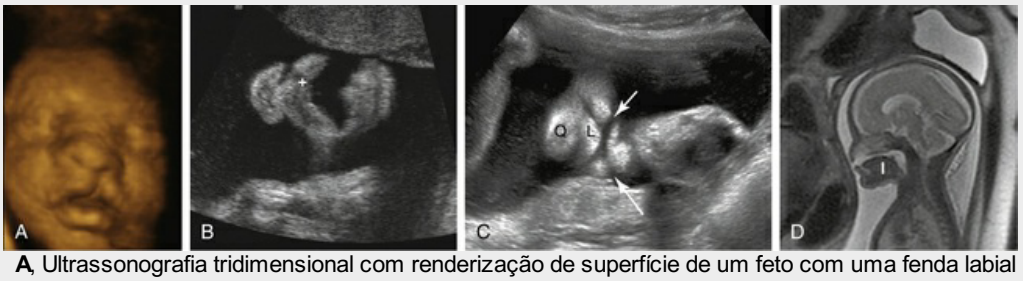


FIGURA 9-43 **A**, Ultrassonografia tridimensional com renderização de superfície de um feto com uma fenda labial unilateral. **B**, Ultrassonografia coronal mostra a boca de um feto com fenda labial estendendo-se para a narina esquerda (*sinal de mais*). **C**, Ultrassonografia coronal mostra um feto com fenda labial bilateral (*setas*), lábio inferior (L) e queixo (Q). **D**, Imagem sagital por ressonância magnética de um feto mostra a ausência da parte média do palato duro. Observe o fluido acima da língua (I) sem o palato intervindo.

Fendas faciais

Diversos tipos de fendas faciais ocorrem, mas todas são raras. Fendas graves normalmente estão associadas a defeitos grosseiros da cabeça. **Fendas faciais oblíquas** são frequentemente bilaterais e se estendem do lábio superior até a margem medial da **órbita** (cavidade óssea contendo o globo ocular). Quando isto ocorre, os ductos nasolacrimais são sulcos abertos (sulcos nasolacrimais persistentes) (Fig. 9-44). As fendas faciais oblíquas associadas à fenda labial resultam da falha das massas mesenquimais nas proeminências maxilares de se fundirem com as proeminências nasais lateral e medial. As **fendas faciais laterais ou transversais** correm da boca em direção à orelha. As **fendas bilaterais** resultam em uma boca

muito grande (**macrostomia**). Em casos graves, as fendas nas bochechas estendem-se quase para as orelhas.

FIGURA 9-44 Fotografias de uma criança com fenda facial oblíqua. Observe a fenda nasolacrimal persistente. **A**, Antes da correção cirúrgica. **B**, Após a correção cirúrgica.

Resumo do aparelho faríngeo, face e pescoço

- A **faringe primitiva** é limitada lateralmente pelos **arcos faríngeos**. Cada arco consiste em um núcleo de mesênquima coberto externamente pelo ectoderma e internamente pelo endoderma. O mesênquima original de cada arco é derivado do mesoderma. Mais tarde, **células da crista neural** migram para os arcos e são a principal fonte de componentes de tecido conjuntivo, incluindo cartilagem, osso e ligamentos das regiões oral e facial. Cada arco contém uma artéria, uma haste cartilaginosa, nervos e componente muscular.
- **Externamente**, **os arcos faríngeos** são separados pelos sulcos faríngeos. Internamente, os arcos são separados por evaginações da faringe (**bolsas faríngeas**). Em que o ectoderma de um sulco entra em contato com o endoderma de uma bolsa, as **membranas faríngeas** são formadas. Os derivados adultos de vários componentes dos arcos faríngeos são resumidos na Tabela 9-1, e os derivados das bolsas são ilustrados na Figura 9-7.
- Os **sulcos faríngeos** desaparecem, exceto para os do primeiro par, que persistem como meato acústico externo. As **membranas faríngeas** também desaparecem, exceto as do primeiro par, que se tornam as membranas timpânicas. A **primeira bolsa faríngea** forma a cavidade timpânica, o antro mastoide e a tuba faringotimpânica. A **segunda bolsa faríngea** está associada ao desenvolvimento da tonsila palatina.
- O **timo** é derivado do terceiro **par de bolsas faríngeas**, e as **glândulas paratireoides** são formadas a partir do **terceiro e quarto pares de bolsas**.
- A **glândula tireoide** desenvolve-se a partir de um crescimento para baixo do assoalho da *faringe primitiva* na região onde a língua se desenvolve. As células parafoliculares (células C) na glândula tireoide são derivadas de **corpos ultimofaríngeos**, que são derivados principalmente do quarto par de bolsas faríngeas.
- Os cistos, seios e fístulas cervicais podem desenvolver-se de partes do segundo sulco faríngeo, o **seio cervical**, ou da segunda bolsa faríngea que falha para se obliterar.
- Uma **glândula tireoide ectópica** resulta quando a glândula falha em descer completamente de seu local de origem na língua. O **ducto tireoglosso** pode persistir, ou os seus remanescentes podem formar **cistos do ducto tireoglosso** e massas de tecido tireóideo ectópico. Cistos infectados podem perfurar a pele e formar seios do ducto tireoglosso que se abrem anteriormente no plano mediano do pescoço.
- **Fenda do lábio superior** é uma anomalia congênita comum. Embora frequentemente associada à fenda palatina, à fenda labial e à fenda palatina são etiologicamente defeitos distintos, que envolvem diferentes processos do desenvolvimento, que ocorrem em tempos diferentes. *A fenda do lábio superior resulta da falha*

de massas mesenquimais de se fundirem nas proeminências nasais mediais e maxilares, enquanto a fenda palatina resulta da falha de massas mesenquimais nos processos palatinos de se encontrarem e se fundirem. A maior parte dos casos de fenda labial, com ou sem fenda palatina, é causada por uma combinação de fatores genéticos e ambientais (**herança multifatorial**; Capítulo 20).

Problemas de orientação clínica

Caso 9-1

A mãe de um menino de 2 anos de idade consultou seu pediatra sobre uma eliminação intermitente de material mucoide a partir de uma pequena abertura no lado do pescoço do menino. Havia também extenso rubor e inchaço no terço inferior de seu pescoço imediatamente anterior ao músculo esternocleidomastóideo.

- Qual é o diagnóstico mais provável?
- Qual é a base embriológica provável para essa eliminação mucoide intermitente?
- Discutir a causa dessa anomalia congênita.

Caso 9-2

Durante uma tireoidectomia subtotal, o cirurgião localizou apenas uma glândula paratireoide inferior.

- Onde poderia estar localizada a outra?
- Qual é a base embriológica para a localização ectópica desta glândula?

Caso 9-3

Uma mulher jovem consultou seu médico sobre um inchaço na parte anterior de seu pescoço, imediatamente inferior ao osso hioide.

- Que tipo de cisto é este?
- Eles estão sempre no plano mediano?
- Discuta a base embriológica desse cisto.
- Qual outra condição poderia ser confundida com esse inchaço?

Caso 9-4

Um recém-nascido do sexo masculino apresenta uma fenda labial unilateral que se estende para o nariz e através do processo alveolar de sua maxila.

- Os termos lábio leporino e fenda labial são sinônimos?
- Qual é a base embriológica desse defeito congênito?
- Nenhum dos pais apresentava fenda labial ou fenda palatina. É provável o envolvimento de fatores genéticos?
- Estes defeitos são mais comuns no sexo masculino?
- Qual é a chance da próxima criança apresentar uma fenda labial?

Caso 9-5

Uma mãe com epilepsia que foi tratada com um medicamente anticonvulsivante durante a gravidez deu à luz a uma criança com fenda labial e palatina.

- Há evidências indicando que esses medicamentos aumentam a incidência desses defeitos congênitos?
- Discuta as causas desses dois defeitos congênitos.

A discussão desses problemas é apresentada no Apêndice na parte final deste livro.

Bibliografia e leituras sugeridas

Abbott, B. D. The etiology of cleft palate: a 50-year search for mechanistic and molecular understanding. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2010; 89:266.

Arnold, J. S., Werling, U., Braunstein, E. M., et al. Inactivation of Tbx1 in the pharyngeal endoderm results in 22q11DS malformations. *Development*. 2006; 133:977.

Bajaj, Y., Ifeacho, S., Tweedie, D., et al. Branchial anomalies in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011; 75:1020.

Berkovitz, B. K.B., Holland, G. R., Moxham, B. *Oral anatomy, histology, and embryology*, ed 4. Edinburgh: Mosby; 2009.

Bothe, I., Tenin, G., Oseni, A., et al. Dynamic control of head mesoderm patterning. *Development*. 2011; 138:2807.

Edmunds, J., Fulbrook, P., Miles, S. My baby has tongue-tie: what does this mean? *J Hum Lact*. 2014; 30:244.

Edmunds, J., Miles, S. C., Fulbrook, P. Tongue-tie and breastfeeding: a review of the literature. *Breastfeed Rev*. 2011; 19:19.

Gartner, L. P., Hiatt, J. L. *Color textbook of histology*, ed 3. Philadelphia: Saunders; 2007.

Gitton, Y., Heude, E., Vieux-Rochas, M., et al. Evolving maps in craniofacial development. *Semin Cell Develop Biol*. 2010; 21:301.

Greene, R. M., Pisano, M. M. Palate morphogenesis: current understanding and future directions. *Birth Defects Res C*. 2010; 90:133.

Gross, E., Sichel, J. Y. Congenital neck lesions. *Surg Clin North Am*. 2006; 86:383.

Hennekam, R., Allanson, J., Krantz, I. *Gorlin's syndromes of the head and neck*, ed 5. New York: Oxford University Press; 2010.

Hinrichsen, K. The early development of morphology and patterns of the face in the human embryo. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 1985; 98:1.

Hong, P., Lago, D., Seargeant, J., et al. Defining ankyloglossis: a case series of anterior and posterior tongue ties. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010; 74:1003.

Jirásel, J. E. *An atlas of human prenatal developmental mechanics. anatomy and staging*. London: Taylor & Francis; 2004.

Jones, K. L., Jones, M. C., Campo, M. D. *Smith's recognizable patterns of human malformation: Smith's recognizable patterns of human malformation*, ed 7. Philadelphia: Saunders; 2013.

Kurosaka, H., Iulianella, A., Williams, T., et al. Disrupting hedgehog and WNT signaling interactions promotes cleft lip pathogenesis. *J Clin Invest*. 1660; 124:2014.

Lale, S. M., Lele, M. S., Anderson, V. M. The thymus in infancy and childhood. *Chest Surg Clin North Am*. 2001; 11:233.

Minoux, M., Rijii, F. M. Molecular mechanisms of cranial neural crest cell migration and patterning in craniofacial development. *Development*. 2010; 137:2605.

Moore, K. L., Dalley, A. D., Agur, A. M.R. *Clinically oriented anatomy*, ed 7. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.

Mueller, D. T., Callanan, V. P. Congenital malformations of the oral cavity. *Otolaryngol Clin North Am*. 2007; 40:141.

Nishimura, Y. Embryological study of nasal cavity development in human embryos with reference to congenital nostril atresia. *Acta Anat*. 1993; 147:140.

Noden, D. M. Cell movements and control of patterned tissue assembly during craniofacial development. *J Craniofac Genet Dev Biol*. 1991; 11:192.

Noden, D. M. Vertebrate craniofacial development: novel approaches and new dilemmas. *Curr Opin Genet Dev*. 1992; 2:576.

Noden, D. M., Francis-West, P. The differentiation and morphogenesis of craniofacial muscles. *Dev Dyn*. 2006; 235:1194.

Noden, D. M., Trainor, P. A. Relations and interactions between cranial mesoderm and neural crest populations. *J Anat*. 2005; 207:575.

Ozolek, J. A. Selective pathologies of the head and neck in children—a developmental perspective. *Adv Anat Pathol*. 2009; 16:332.

Passos-Bueno, M. R., Ornelas, C. C., Fanganiello, R. D. Syndromes of the first and second pharyngeal arches: a review. *Am J Med Genet A*. 2009; 149A:1853.

Pilu, G., Segata, M., Perola, A. Fetal craniofacial and neck anomalies. In Callen P.W., ed.: *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*, ed 5, Philadelphia: Saunders, 2008.

Rice, D. P.C. Craniofacial anomalies: from development to molecular pathogenesis. *Curr Mol Med*. 2009; 5:699.

Rodriguez-Vázquez, J. F. Development of the stapes and associated structures in human embryos. *J Anat*. 2005; 207:165.

Sperber, G. H., Sperber, S. M., Guttmann, G. D. *Craniofacial embryogenetics and development*, ed 2. Beijing: People's Medical Publishing House/PMPH-Global; 2010.

Thi Thu, H. N., Haw Tien, S. F., Loh, S. L. Tbx2a is required for specification of endodermal pouches during development of the pharyngeal arches. *PLoS One*. 2013; 10:e77171.

Thompson, H., Ohazama, A., Sharpe, P. T., et al. The origin of the stapes and relationship to the otic capsule and oval window. *Dev Dyn*. 2012; 241:1396.

Tovar, J. A. The neural crest in pediatric surgery. *J Pediatr Surg*. 2007; 42:915.

Yatzey, K. E. Di George syndrome, Tbx1, and retinoic acid signaling come full circle. *Circ Res*. 2010; 106:630.

CAPÍTULO 10

Sistema Respiratório

Primórdio Respiratório

Desenvolvimento da Laringe

Desenvolvimento da Traqueia

Desenvolvimento dos Brônquios e dos Pulmões
- Maturação dos Pulmões

Resumo do Sistema Respiratório

Problemas de Orientação Clínica

Os órgãos respiratórios inferiores (laringe, traqueia, brônquios e pulmões) começam a se formar durante a quarta semana do desenvolvimento.

Primórdio respiratório

O sistema respiratório começa como um crescimento mediano, o **sulco laringotraqueal**, que aparece no assoalho da extremidade caudal do intestino anterior primitivo (faringe primitiva) (Fig. 10-1*B* e *C*; Fig. 10-4*A*). Esse primórdio da **árvore traqueobrônquica** se desenvolve caudal ao quarto par de bolsas faríngeas. O endoderma de revestimento do sulco laringotraqueal forma o epitélio pulmonar e as glândulas da laringe, da traqueia e dos brônquios. O tecido conjuntivo, a cartilagem e o músculo liso dessas estruturas se desenvolvem a partir do mesoderma esplâncnico ao redor do intestino anterior (Fig. 10-5*A*).

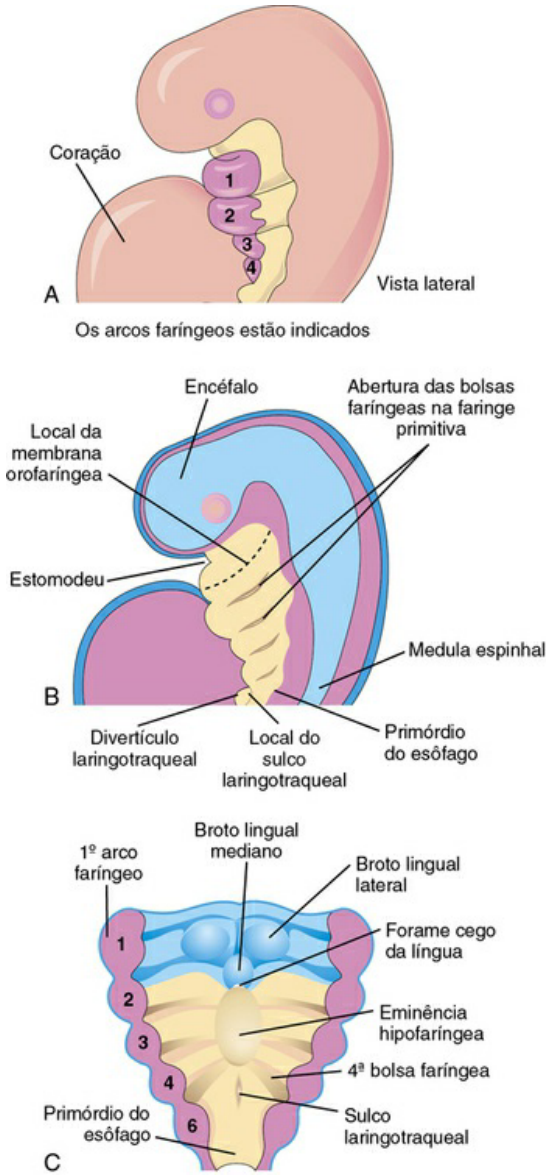


FIGURA 10-1 **A,** Vista lateral de um embrião de 4 semana de desenvolvimento ilustrando a relação do aparelho faríngeo com o sistema respiratório em desenvolvimento. **B,** Secção sagital da metade cranial do embrião. **C**, Secção horizontal do embrião ilustrando o assoalho da faringe primitiva e a localização do sulco laringotraqueal.

Até o final da quarta semana, o sulco laringotraqueal se evaginou (projetou) para formar um **divertículo laringotraqueal** (broto pulmonar) saculiforme, que está localizado ventral à parte caudal do intestino anterior (Figs. 10-2*A* e 10-1*B*). Conforme o divertículo se alonga, este é envolvido pelo **mesênquima esplâncnico**. Sua extremidade distal se dilata para formar um **broto respiratório** globular, que representa o broto único do qual a árvore respiratória se origina (Fig. 10-2*B*).

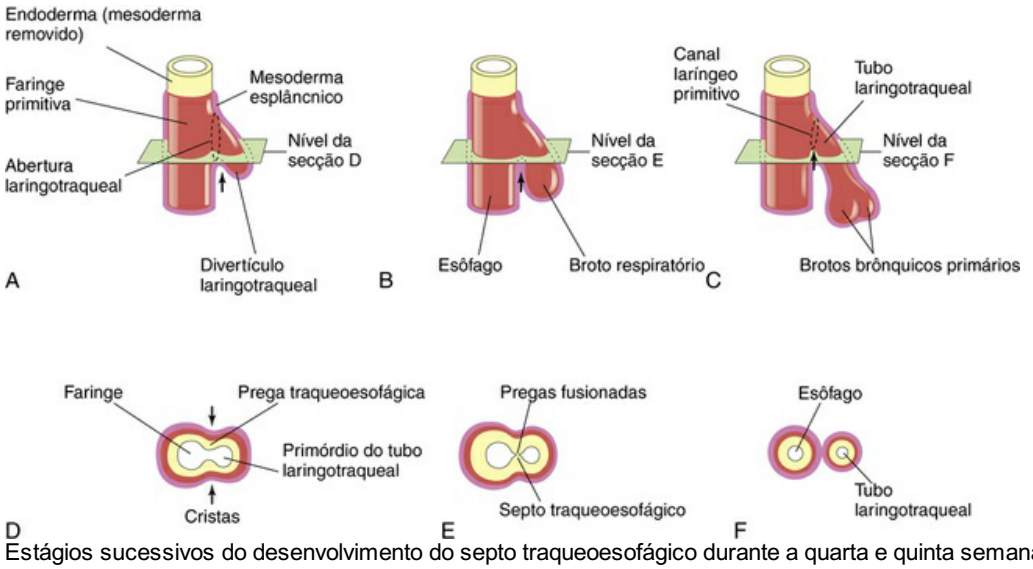


FIGURA 10-2 Estágios sucessivos do desenvolvimento do septo traqueoesofágico durante a quarta e quinta semana. **A-C**, Vistas laterais da parte caudal da faringe primitiva mostrando o divertículo laringotraqueal e a divisão do intestino anterior em esôfago e tubo laringotraqueal. **D-F**, Secções transversais ilustrando a formação do septo traqueoesofágico e mostrando como este separa o intestino anterior em tubo laringotraqueal e esôfago. As *setas* indicam as mudanças celulares resultantes do crescimento.

O **divertículo laringotraqueal** logo se separa da faringe primitiva; entretanto, ele se mantém em comunicação com esta através do **canal laríngeo primitivo** (Fig. 10-2*C*). As **pregas traqueoesofágicas** longitudinais se desenvolvem no divertículo, se aproximam uma da outra, e se fundem para formar uma divisão, o **septo traqueoesofágico**, até o final da quinta semana (Fig. 10-2*D* e *E*). Esse septo divide a porção cranial do intestino anterior em uma parte ventral, o **tubo laringotraqueal** (o primórdio da laringe, da traqueia, dos brônquios e dos pulmões) e uma parte dorsal (primórdio da orofaringe e do esôfago) (Fig. 10-2*F*). A abertura do tubo laringotraqueal na faringe torna-se o **canal laríngeo primitivo** (Figs. 10-2*C* e 10-4*B* a *D*). *A separação do intestino anterior tubular único em traqueia e esôfago resulta de um processo complexo e coordenado de múltiplas vias de sinalização e dos fatores de transcrição* (Fig. 10-3).

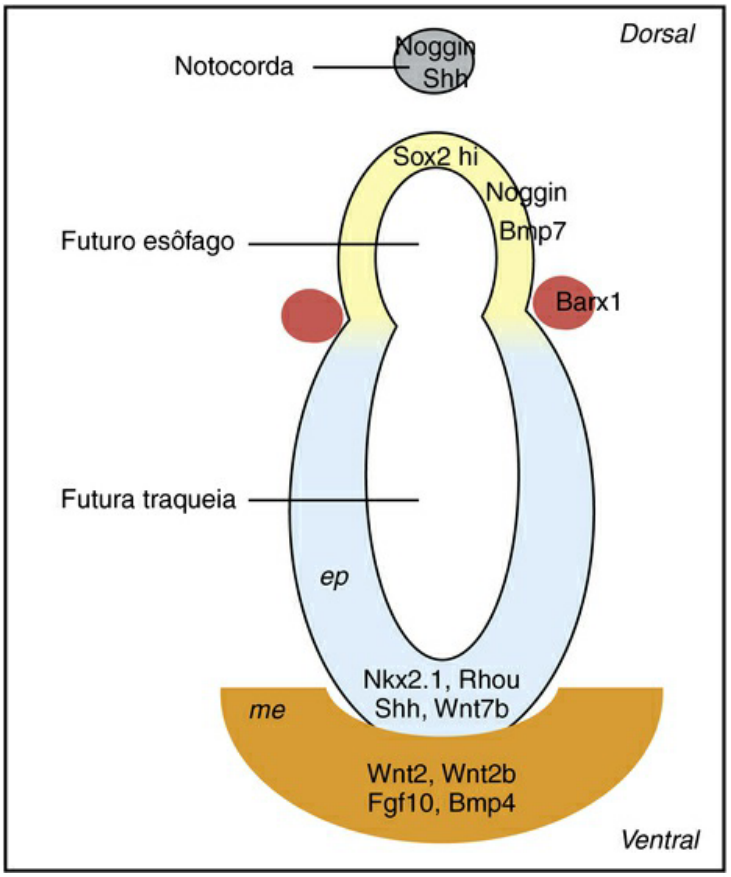


FIGURA 10-3 Secção esquemática mostrando a padronização dorso – ventral do intestino anterior (camundongo). O intestino anterior tubular não dividido mostra altos níveis de Sox2, Noggin e Bmp7 no epitélio dorsal que originará o esôfago. O epitélio ventral (ep), que irá contribuir com a traqueia, expressa altos níveis do fator de transcrição Nkx2.1 e moléculas de sinalização Shh e Wnt7b, juntamente com Rhou. O gene Homeobox Barx1 é expresso na demarcação entre a separação do intestino anterior dorsal e ventral. No mesênquima (me) ventral os fatores Wnt2, Wnt2b, Fgf10 e Bmp4 auxiliam na expressão dos genes no epitélio. Defeitos nas vias de sinalização do Shh, Wnt ou Bmp ou mutações do Sox2, Nkx2.1 ou Rhou podem resultar em um desenvolvimento do intestino anterior anormal, levando à atresia esofágica com ou sem fístula traqueoesofágica.

Desenvolvimento da laringe

O epitélio de revestimento da laringe se desenvolve a partir do endoderma da extremidade cranial do **tubo laringotraqueal**. As cartilagens da laringe se desenvolvem do quarto e sexto pares de arcos faríngeos (Fig. 10-1*A* e *C*). As **cartilagens da laringe** se desenvolvem do mesênquima que é derivado das **células da crista neural**. O mesênquima da extremidade cranial do tubo laringotraqueal rapidamente se prolifera, produzindo um par de **brotos aritenoides** (Fig. 10-4*B*). Os brotos crescem em direção à língua, convertendo a abertura em forma de fenda, a **glote primitiva**, em um **canal laríngeo** em formato de T, reduzindo a luz da laringe em desenvolvimento a uma estreita fenda (Fig. 10-4*C*).

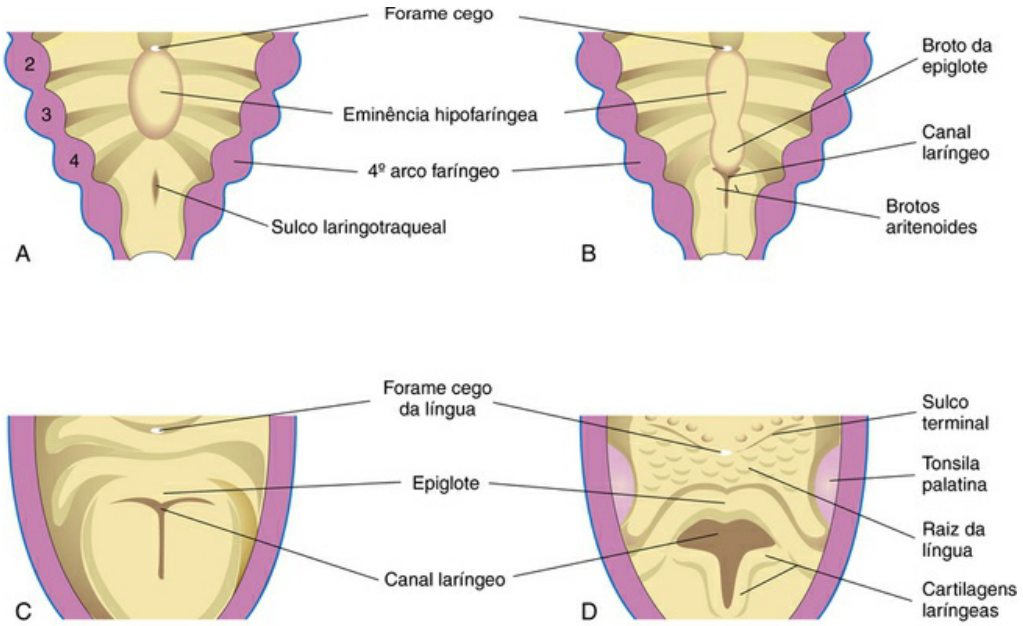


FIGURA 10-4 Estágios sucessivos do desenvolvimento da laringe. **A**, 4 semanas. **B**, 5 semanas. **C**, 6 semanas. **D**, 10 semanas. O epitélio de revestimento da laringe é de origem endodérmica. As cartilagens e músculos da laringe desenvolvem-se do mesênquima do quarto e sexto pares de arcos faríngeos. Note que o canal laríngeo muda sua forma, de uma abertura semelhante à fenda, para um canal em forma de T, à medida que o mesênquima ao redor da laringe em desenvolvimento se prolifera.

O epitélio da laringe se prolifera rapidamente, resultando em uma oclusão temporária da luz da laringe. A recanalização normalmente ocorre por volta da 10ª semana (Fig. 10-4*D*); os ventrículos da laringe são formados durante o processo de recanalização. Esses recessos são delimitados por pregas da membrana mucosa que se tornam as **pregas vocais** (cordas) e **pregas vestibulares**.

A epiglote se desenvolve da parte caudal da **eminência hipofaríngea**, uma proeminência produzida pela proliferação do mesênquima na extremidade ventral do terceiro e quarto arcos faríngeos (Fig. 10-4*B-D*). A parte rostral dessa eminência forma o terço posterior ou parte faríngea da língua (Fig. 10-4*C* e *D*).

Devido aos **músculos da laringe** se desenvolverem dos mioblastos do quarto e sexto pares de arcos faríngeos, esses são inervados pelos ramos laríngeos do **nervo vago** (nervo craniano X) que suprem esses arcos (Capítulo 9, Tabela 9-1). A laringe é encontrada em uma posição alta no pescoço de neonatos; esse posicionamento permite a epiglote entrar em contato com o palato mole. Isso proporciona uma separação quase completa dos tratos respiratório e digestório, facilitando a amamentação, entretanto, significa também que neonatos respirem pelo nariz quase obrigatoriamente. A descida estrutural da laringe ocorre em torno dos primeiros 2 anos de vida.

Atresia laríngea

A atresia laríngea (obstrução), uma rara anomalia congênita, resulta da falha da recanalização da laringe, que produz obstrução das vias respiratórias superiores do feto, ou **síndrome de obstrução congênita das vias respiratórias superiores**. Na região distal da atresia ou estenose (estreitamento), as vias respiratórias tornam-se dilatadas e os pulmões aumentados e preenchidos por líquido. O diafragma está achatado ou invertido e há uma **ascite fetal** (acúmulo de líquido seroso na cavidade peritoneal) e/ou **hidropsia** (acúmulo de líquido no espaço intracelular, causando edema severo).

A atresia incompleta ou rede laríngea é um defeito no qual o tecido conjuntivo entre as cordas vocais é recoberto por uma membrana mucosa; isto causa uma obstrução nas vias respiratórias e um choro rouco em neonatos. Esse defeito resulta de uma recanalização incompleta da laringe durante a 10ª semana. O tratamento é feito por dilatação endoscópica da rede laríngea.

Desenvolvimento da traqueia

Durante a separação do intestino anterior, o **divertículo laringotraqueal** forma a traqueia e duas evaginações laterais, os **brotos brônquicos primários** (Figs. 10-2*C*, 10-8*A* e 10-9). O revestimento endodérmico do **tubo laringotraqueal** distal à laringe se diferencia no epitélio e glândulas da traqueia e no epitélio pulmonar. A cartilagem, o tecido conjuntivo e os músculos da traqueia são derivados do mesênquima esplâncnico que

envolve o tubo laringotraqueal (Fig. 10-5).

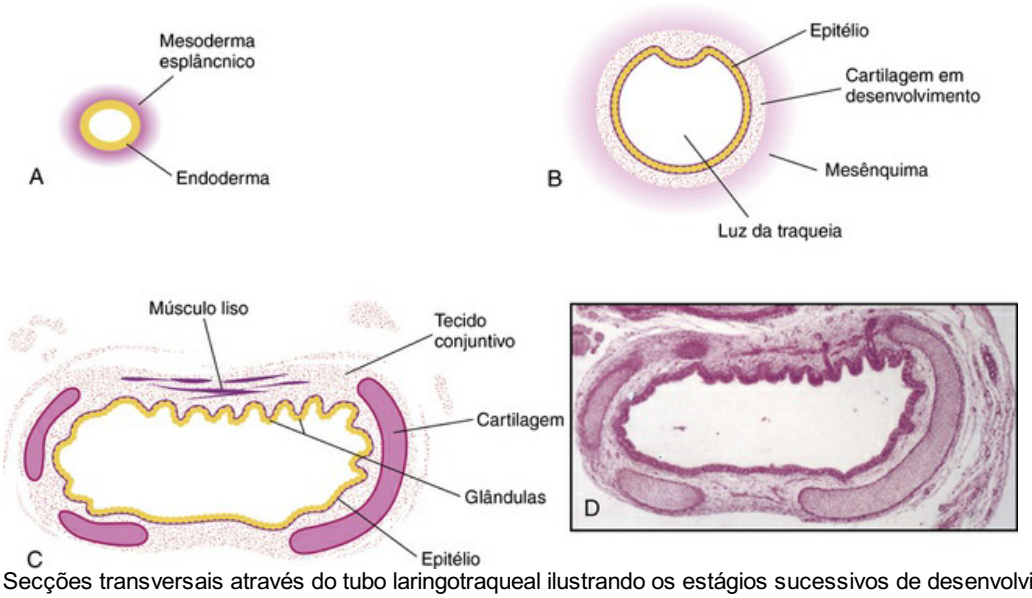


FIGURA 10-5 Secções transversais através do tubo laringotraqueal ilustrando os estágios sucessivos de desenvolvimento da traqueia. **A**, 4 semanas. **B**, 10 semanas. **C**, 12 semanas (desenho da micrografia em **D**). Observe que o endoderma do tubo origina o epitélio e as glândulas da traqueia e o mesênquima ao redor do tubo forma o tecido conjuntivo, músculo e cartilagem. **D**, Fotomicrografia de uma secção transversal da traqueia com 12 semanas de desenvolvimento. (***D***, De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color atlas of clinical embryology*, ed 2, Philadelphia, 2000, Saunders.)

Fístula traqueoesofágica

A fístula (passagem anormal) entre a traqueia e o esôfago ocorre em 3.000 a 4.500 recém-nascidos (Figs. 10-6 e 10-7); sendo os bebês do sexo masculino os mais afetados. Em mais de 85% dos casos, a **fístula traqueoesofágica** (FTE) está associada com a atresia esofágica. A FTE resulta da divisão incompleta da parte cranial do intestino anterior nas partes respiratórias e esofágicas durante a quarta semana. A fusão incompleta das pregas traqueoesofágicas resulta em um septo traqueoesofágico defeituoso e uma FTE entre a traqueia e o esôfago.

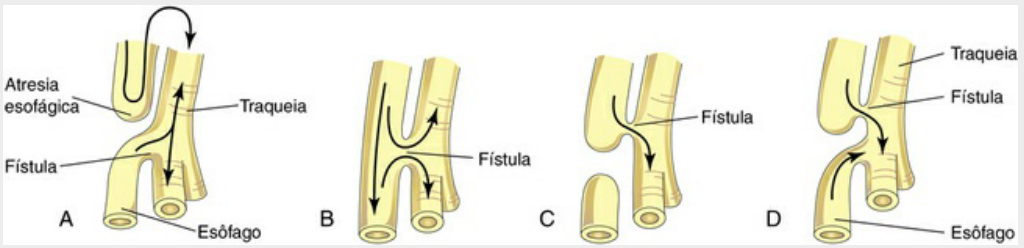


FIGURA 10-6 Os quatro principais tipos de variação da fístula traqueoesofágica (FTE) mostradas em ordem de frequência. As possíveis direções dos fluxos dos conteúdos estão indicadas pelas *setas*. Atresia esofágica, como ilustrada em **A**, está associada ao FTE em mais de 85% dos casos. **B**, Fístula entre a traqueia e o esôfago. **C**, O ar não consegue entrar na região distal do esôfago e estômago. **D**, O ar pode entrar na porção distal do esôfago e do estômago e o conteúdo esofágico e gástrico pode entrar na traqueia e nos pulmões.

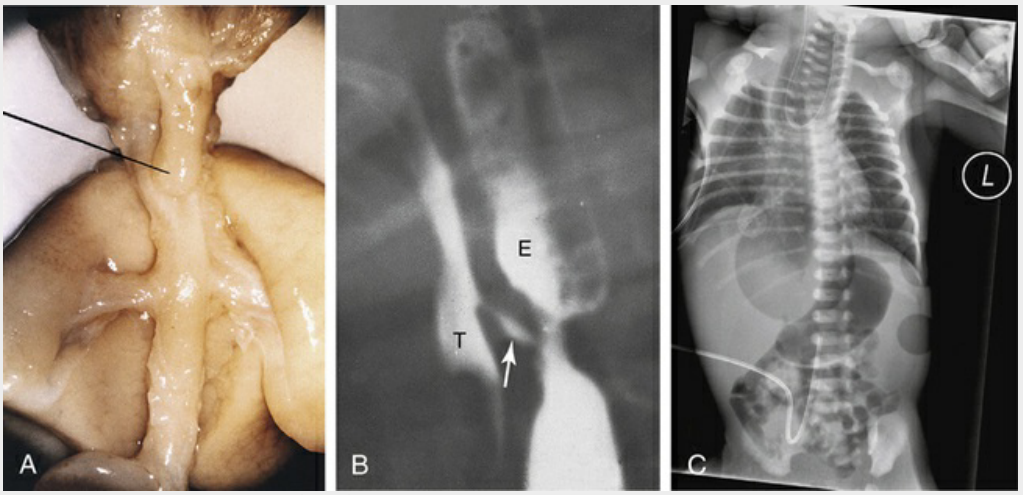


FIGURA 10-7 **A**, Fístula traqueoesofágica (FTE) em um feto masculino de 17 semanas. O segmento esofágico superior termina em fundo cego (apontador). **B**, Radiografia por contraste em neonato com FTE. Note a comunicação (seta) entre o esôfago (E) e a traqueia (T). **C**, Radiografia de atresia esofágica e fístula traqueoesofágica. O esôfago proximal em fundo cego está claramente visível. Observe a presença de ar na porção distal do trato gastrointestinal, indicando a presença de uma fístula traqueoesofágica. Um cateter venoso umbilical também pode ser visto. (A, De Kalousek DK, Fitch N, Paradice B: *Pathology of the human embryo and previable fetus*, New York, 1990, Springer-Verlag.)

A FTE é a anomalia congênita mais frequente do trato respiratório inferior. Quatro variedades principais da FTE podem se desenvolver (Fig. 10-6). A anomalia mais frequente é na parte superior do esôfago, que termina em fundo cego (**atresia esofágica**) e na parte inferior, na junção à traqueia próximo à sua bifurcação (Figs. 10-6*A* e 10-7). Outras variações dessa anomalia estão ilustradas na Figura 10-6*B-D*.

Os bebês que possuem esse tipo frequente de FTE e atresia esofágica não conseguem deglutir, portanto, frequentemente, eles babam a saliva e quando alimentados regurgitam o leite imediatamente. O conteúdo gástrico e intestinal também pode refluir do estômago através da fístula para a traqueia e os pulmões. Esse refluxo ácido e em alguns casos a bile, pode levar à **pneumonite** (inflamação dos pulmões), levando a um comprometimento respiratório. O **polidrâmnio** está frequentemente associado à atresia esofágica. O excesso do líquido amniótico desenvolve-se porque o líquido não pode entrar no estômago e intestinos para a sua absorção e posterior transferência ao sangue materno através da placenta para eliminação.

Fenda laringotraqueoesofágica

Raramente, a laringe e a parte superior da traqueia falham em se separar completamente do esôfago. Isso resulta em uma conexão persistente de comprimento variável entre essas estruturas normalmente separadas, ou **fenda laringotraqueoesofágica**. Os sintomas dessa anomalia congênita são similares aqueles da FTE por causa da aspiração de líquidos e/ou comida para os pulmões. A **afonia** (incapacidade de falar) é a característica distintiva.

Estenose e atreseia traqueal

A **estenose** (estreitamento) e a **atresia** da traqueia são anomalias congênitas incomuns, que estão normalmente associados com uma das variedades de FTE. A estenose e a atresia provavelmente resultam da divisão desigual do intestino anterior em esôfago e traqueia (Fig. 10-6). Às vezes, forma-se uma rede de tecido que obstrui a passagem do ar (**atresia traqueal incompleta**). Atresia ou **agenesia** (ausência) da traqueia é invariavelmente fatal.

Divertículo traqueal (brônquio traqueal)

O **divertículo** ou **brônquio traqueal** consiste em uma projeção da traqueia, semelhante a um brônquio, em fundo cego. O crescimento pode terminar em um tecido pulmonar aparentemente normal, formando um lobo traqueal do pulmão. Esse divertículo pode causar infecções recorrentes e angústia respiratória em recém-nascidos.

Desenvolvimento dos brônquios e dos pulmões

O **broto respiratório** (**broto pulmonar**) se desenvolve na extremidade caudal do **divertículo laringotraqueal** durante a quarta semana (Fig. 10-2*A* e *B*). O broto logo se divide em duas evaginações, os **brotos brônquicos primários** (Figs. 10-8*A* e 10-9 e Fig. 10-2*C*). Esses brotos crescem lateralmente para dentro dos **canais pericardioperitoneais**, o primórdio das cavidades pleurais (Fig. 10-8*B*). **Brotos brônquicos secundários** e **terciários** logo se desenvolvem.

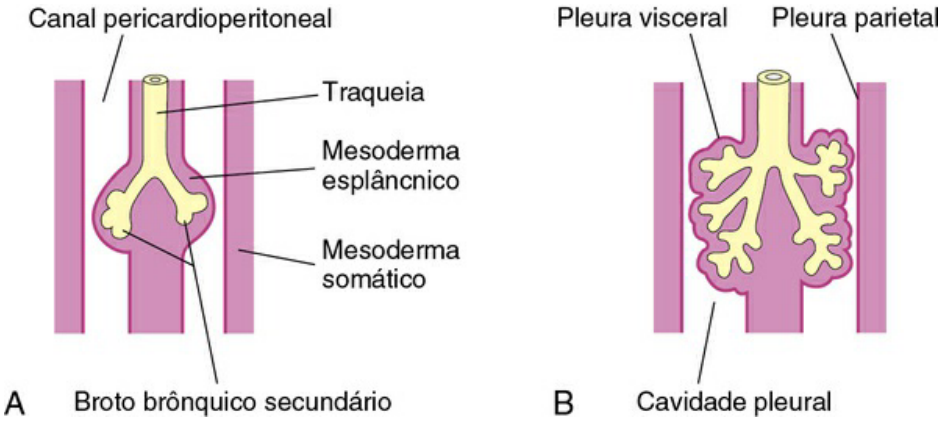


FIGURA 10-8 Ilustração do crescimento dos pulmões em desenvolvimento no mesênquima esplâncnico adjacente às paredes mediais do canal pericardioperitoneal (primórdio da cavidade pleural). O desenvolvimento das camadas da pleura é também mostrado. **A**, 5 semanas. **B**, 6 semanas.

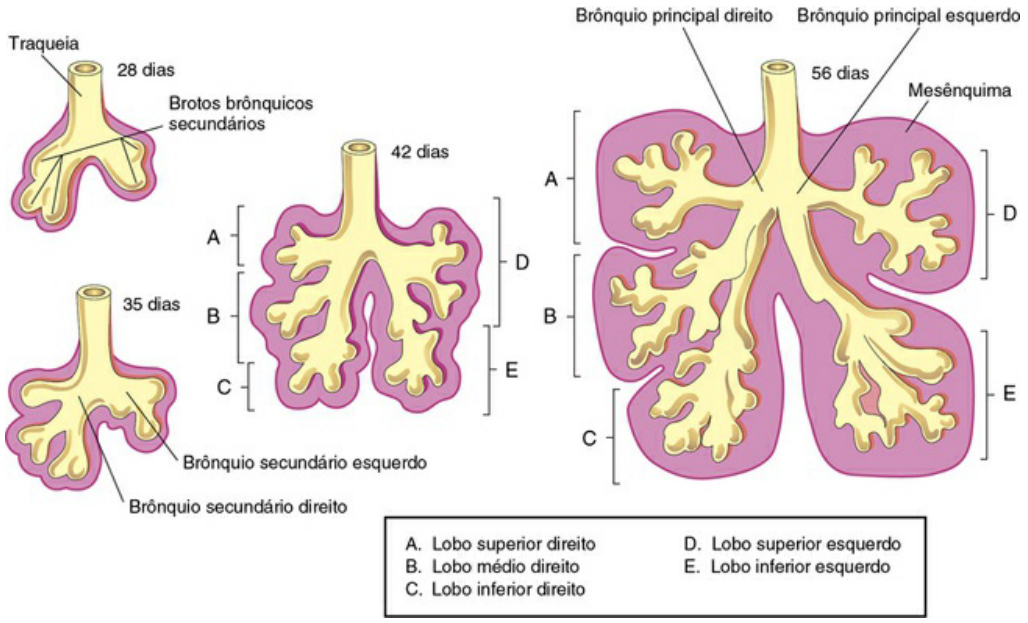


FIGURA 10-9 Estágios sucessivos do desenvolvimento dos brotos brônquicos, brônquios e pulmões.

Junto com o mesênquima esplâncnico ao redor, os brotos brônquicos se diferenciam em brônquio e suas ramificações nos pulmões. No início da quinta semana, a conexão de cada broto brônquico com a traqueia aumenta para formar o primórdio do **brônquio principal** (Fig. 10-9).

O brônquio principal direito embrionário é ligeiramente maior do que o esquerdo e está orientado mais verticalmente. Essa relação persiste no adulto; consequentemente, um corpo estranho entra com mais facilidade no brônquio principal direito do que no esquerdo.

O brônquio principal subdivide-se em **brônquio secundário** que forma os ramos **lobares**, este se divide em **segmentares, que originam os intrassegmentares** (Fig. 10-9). No lado direito, o brônquio lobar superior suprirá o lobo superior do pulmão, entretanto, o brônquio lobar inferior se subdivide em dois brônquios, o brônquio lobar médio e o brônquio lobar inferior. No lado esquerdo, dois brônquios secundários suprem o lobo superior e o lobo inferior dos pulmões. Cada **brônquio lobar** sofrerá progressivas ramificações.

Os **brônquios segmentares**, 10 no pulmão direito e 8 ou 9 no pulmão esquerdo, começam a se formar na

sétima semana. Enquanto isso ocorre, o mesênquima ao redor também se divide. Os brônquios segmentares, com a massa de mesênquima circundante, formam o primórdio dos **segmentos broncopulmonares**. Por volta da 24ª semana, aproximadamente 17 ordens de segmentos estão formados e os **bronquíolos respiratórios** se desenvolveram (Fig. 10-10*B*). Além disso, sete gerações de vias respiratórias se formam após o nascimento.

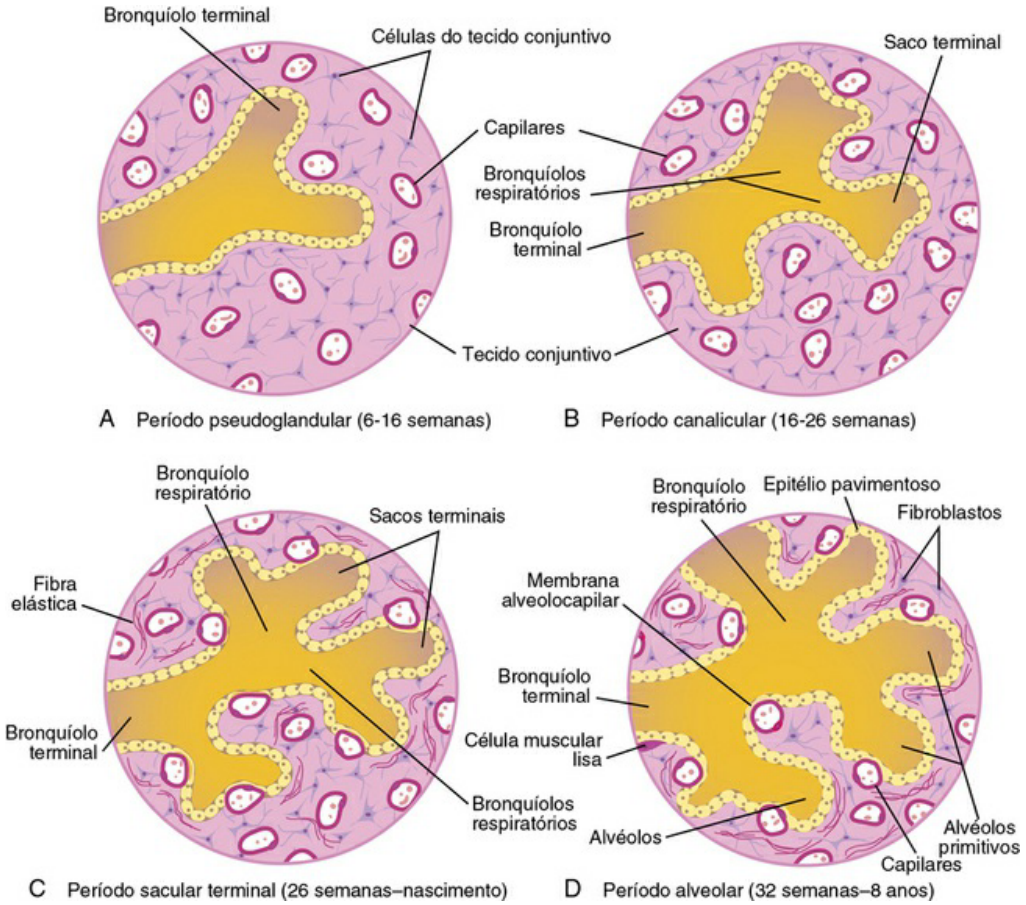


FIGURA 10-10 Desenhos de secções histológicas ilustrando os estágios de desenvolvimento do pulmão. **A** e **B**, Estágios iniciais de desenvolvimento pulmonar. **C** e **D**, Note que a membrana alveolocapilar é delgada e alguns capilares se projetam para o interior dos sacos terminais e alvéolos.

Conforme os brônquios se desenvolvem, as placas de cartilagem se desenvolvem do mesênquima esplâncnico ao redor. O músculo liso e o tecido conjuntivo dos brônquios, o tecido conjuntivo pulmonar e os capilares também são derivados desse mesênquima. Quando os pulmões se desenvolvem, estes adquirem uma camada de **pleura visceral** derivada do mesênquima esplâncnico (Fig. 10-8). Com a expansão, os pulmões e a cavidade pleural crescem caudalmente para o mesênquima da parede corporal e logo se aproximam do coração. A parede torácica corporal torna-se revestida por uma camada de **pleura parietal** derivada do mesoderma somático (Fig. 10-8*B*). O espaço entre a pleura parietal e a visceral é a **cavidade pleural**.

Maturação dos Pulmões

A maturação dos pulmões é dividida em quatro estágios histologicamente distintos: o **pseudoglandular**, o **canalicular**, **saco terminal** e o **estágio alveolar**.

Estágio Pseudoglandular (5ª à 17ª semana)

Do ponto de vista histológico, o pulmão durante o **estágio pseudoglandular** possui aparência de glândulas exócrinas (Fig. 10-11A e Fig. 10-10*A*). Com 16 semanas, todos os principais componentes dos pulmões estão formados, exceto aqueles envolvidos com as trocas gasosas. A respiração não é possível; portanto, *fetos nascidos durante esse período são incapazes de sobreviver*.

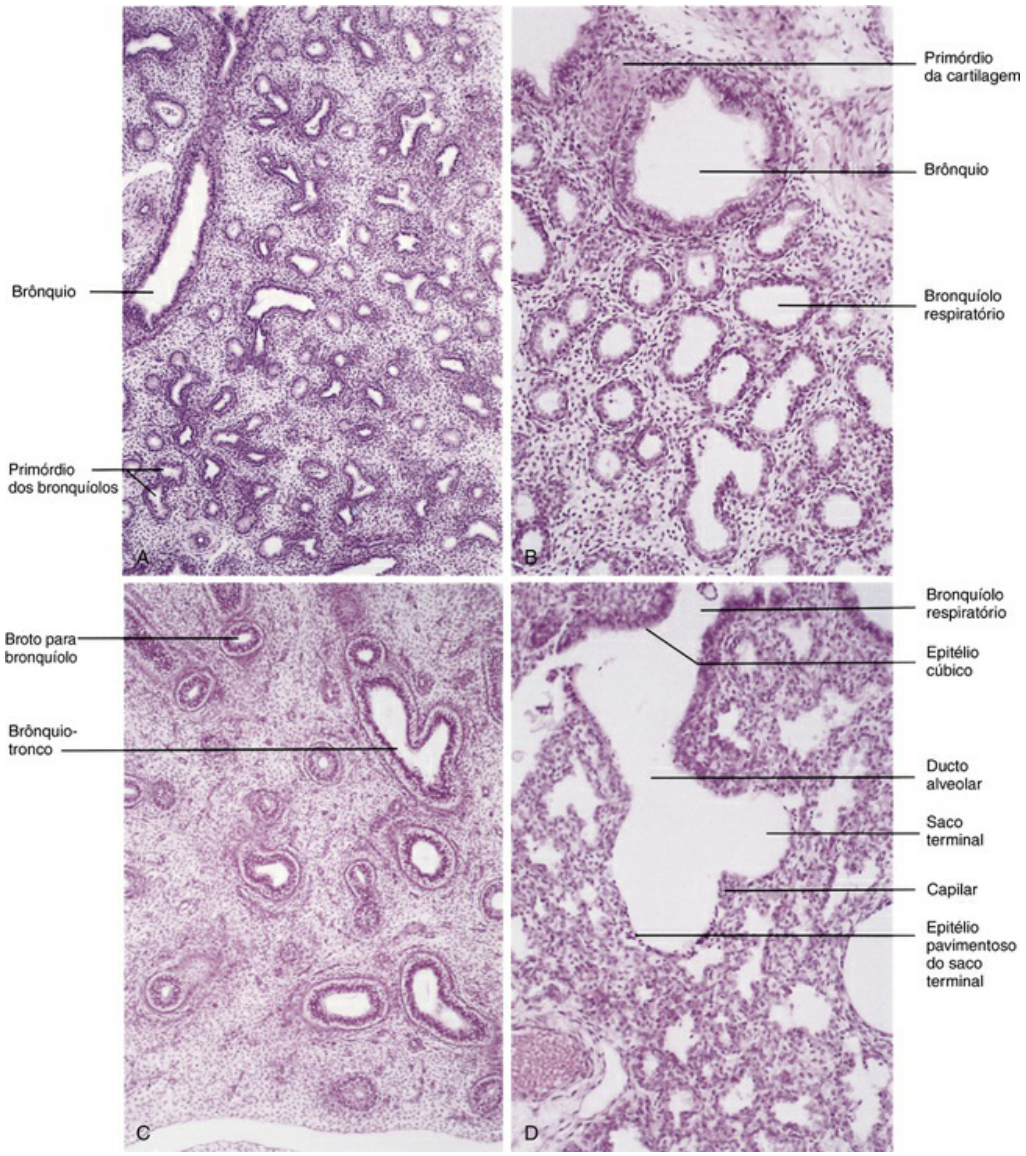


FIGURA 10-11 Fotomicrografia de secções do desenvolvimento embrionário e fetal dos pulmões. **A**, Estágio pseudoglandular, 8 semanas. Note a aparência "glandular" do pulmão. **B**, Estágio canalicular, 16 semanas. A luz do brônquio e bronquíolo terminal está dilatada. **C**, Estágio canalicular, 18 semanas. **D**, Estágio do saco terminal, 24 semanas. Observe a fina parede dos sacos terminais (alvéolos primitivos) que se desenvolveram no final dos bronquíolos respiratórios. Observe também que o número de capilares aumentou e alguns estão intimamente associados aos alvéolos em desenvolvimento. (De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color atlas of clinical embryology*, ed 2, Philadelphia, 2000, Saunders.)

Estágio Canalicular (16ª à 26ª semana)

O **estágio canalicular** sobrepõem-se ao estágio pseudoglandular, pois o desenvolvimento do segmento cranial dos pulmões amadurece mais rápido do que o segmento caudal. Durante o estágio canalicular, a luz dos brônquios e dos **bronquíolos terminais** tornam-se maiores e o tecido pulmonar torna-se altamente vascularizado (Figs. 10-10*B* e 10-11*B*). Por volta da 24ª semana, cada bronquíolo terminal forma dois ou mais **bronquíolos respiratórios**, que irão se dividir em três a seis passagens: os **ductos alveolares primitivos**.

A respiração é possível ao final do período canalicular (26 semanas), pois alguns **sacos terminais** de parede delgada (alvéolos primitivos) se desenvolvem no final dos bronquíolos respiratórios e *o tecido pulmonar está bem vascularizado*. Embora fetos nascidos ao final desse período possam sobreviver se tiverem cuidados intensivos, neonatos prematuros muitas vezes não sobrevivem, pois o sistema respiratório e os outros sistemas ainda estão relativamente imaturos.

Estágio de Saco Terminal (24ª semana ao final do Período Fetal)

Durante o **estágio de saco terminal**, muitos mais sacos terminais (alvéolos primitivos) se desenvolvem (Figs. 10-10*C* e 10-11*D*) e seus *epitélios tornam-se muito finos*. Os capilares tornam-se protuberantes nesses sacos. O íntimo contato entre o epitélio e as células endoteliais estabelece a **barreira hematoaérea**, que permite uma troca

adequada de gases, necessária para a sobrevivência do feto caso este nasça prematuramente.

Na 26ª semana, os sacos terminais são revestidos principalmente por células epiteliais pavimentosas de origem endodérmica, os **pneumócitos tipo I**, através dos quais a troca gasosa ocorre. A rede de capilares se prolifera rapidamente no mesênquima ao redor dos alvéolos em desenvolvimento, contudo, não é concomitante ao desenvolvimento ativo dos capilares linfáticos. Dispersas entre as células epiteliais pavimentosas, estão células epiteliais secretoras arredondadas, os **pneumócitos tipo II**, *que secretam o surfactante pulmonar*, uma mistura complexa de fosfolipídios e proteínas.

O **surfactante** se forma como uma película monomolecular na parede interna dos **sacos alveolares** e neutraliza as forças de tensão superficial na interface ar-alvéolo. Este facilita a expansão dos sacos terminais por prevenirem a **atelectasia** (colapso dos sacos durante a expiração). A maturação dos pneumócitos tipo II e a produção do surfactante variam amplamente entre os fetos de diferentes idades gestacionais. A produção do surfactante aumenta durante os estágios terminais da gestação, particularmente durante as últimas 2 semanas.

A produção de surfactante começa entre a 20ª e a 22ª semana, mas o surfactante está presente apenas em pequenas quantidades em bebês prematuros, não estando presente em níveis adequados até o final do período fetal. Por volta da 26ª à 28ª semana, o feto frequentemente pesa cerca de 1.000 g e estão presentes sacos alveolares e surfactante suficientes para permitir a sobrevivência de bebês nascidos prematuramente. Antes disso, os pulmões são, geralmente, incapazes de prover trocas gasosas adequadas, em parte, porque a área de superfície alveolar é insuficiente e a vascularização é pouco desenvolvida.

A presença de sacos terminais delgados ou um epitélio alveolar primitivo não é tão importante para a sobrevivência e desenvolvimento neurológico de bebês prematuros, quanto uma adequada vascularização pulmonar e produção de surfactante suficiente.

Fetos nascidos entre a 24ª e a 26ª semana após a fecundação podem sobreviver se tiverem cuidados intensivos; entretanto, eles podem sofrer de **desconforto respiratório** pela deficiência de surfactante. A sobrevivência desses bebês tem aumentado pelo uso de corticosteroides (esteroides produzidos pelo córtex da adrenal) pré-natal, que induzem a produção de surfactante e também com a terapia pós-natal de reposição de surfactante.

Estágio Alveolar (Final do Período Fetal aos 8 Anos)

Exatamente quando o estágio de saco terminal acaba e se inicia o **estágio alveolar** depende da definição do termo **alvéolos**. Os sacos terminais análogos aos alvéolos estão presentes na 32ª semana. O epitélio de revestimento desses sacos atenua-se para uma fina camada epitelial pavimentosa. Os **pneumócitos tipo I** tornam-se tão delgados que os capilares adjacentes projetam-se para os sacos alveolares (Figs. 10-10*D* e 10-11*D*). Ao final do período fetal (38 semanas), os pulmões são capazes de realizar a respiração, pois a **membrana alveolocapilar** (barreira de difusão pulmonar ou membrana respiratória) é delgada o suficiente para realizar as trocas gasosas. Embora os pulmões não comecem a realizar essa função vital até o nascimento, estes são bem desenvolvidos e, portanto, capazes de funcionar prontamente quando o bebê nasce.

No início do estágio alveolar (32 semanas), cada bronquíolo respiratório termina em um aglomerado de **sacos alveolares** de paredes delgadas, separados um dos outros por tecido conjuntivo frouxo. Esses sacos representam os futuros **ductos alveolares** (Figs. 10-10*D* e 10-11*D*). A transição da dependência da placenta na troca gasosa para a troca gasosa autônoma requer as seguintes mudanças adaptativas dos pulmões:

- Produção de surfactante nos sacos alveolares.
- Transformação dos pulmões de órgãos secretores para órgãos capazes de realizar as trocas gasosas.
- Estabelecimento das circulações sistêmicas e pulmonar em paralelo.

Aproximadamente 95% dos alvéolos maduros desenvolvem- se no período pós-natal. Antes do nascimento, os alvéolos primordiais aparecem como pequenas projeções nas paredes dos **bronquíolos respiratórios** e dos **sacos alveolares**, dilatações terminais dos ductos alveolares (Fig. 10-10*D*). Após o nascimento, os alvéolos primitivos se ampliam conforme a expansão dos pulmões, mas o maior aumento no tamanho dos pulmões resulta do aumento no número de **bronquíolos respiratórios** e **alvéolos primitivos**, mais do que um aumento no tamanho dos alvéolos (Fig. 10-11*B* e *D*).

O desenvolvimento alveolar está, em grande parte, completo aos 3 anos de idade, mas novos alvéolos são acrescentados até aproximadamente 8 anos de idade. Ao contrário dos alvéolos maduros, *os alvéolos imaturos possuem o potencial para formar alvéolos primitivos adicionais*. Conforme esses alvéolos aumentam em tamanho, eles se tornam alvéolos maduros. O principal mecanismo para o aumento do número de alvéolos é a formação

de septos secundários de tecido conjuntivo que subdividem os alvéolos primitivos existentes. Inicialmente, os septos são relativamente espessos, mas estes logo são transformados em septos delgados maduros que são capazes de realizar as trocas gasosas.

O **desenvolvimento dos pulmões** durante os primeiros meses após o nascimento é caracterizado pelo *aumento exponencial na superfície da barreira hematoaérea* através da multiplicação dos alvéolos e capilares. Aproximadamente, 150 milhões de alvéolos primitivos, metade do número em adultos, estão presentes nos pulmões de um recém-nascido a termo. Na radiografia de tórax, portanto, os pulmões dos neonatos são mais densos que os pulmões dos adultos. Entre o terceiro e oitavo ano de vida, são alcançados os 300 milhões de alvéolos dos adultos.

Estudos moleculares *indicam que o desenvolvimento dos pulmões é controlado por uma cascata de vias de sinalização que são reguladas por uma expressão temporal e sequencial de genes altamente conservados. O comprometimento e a diferenciação do endoderma das células do intestino anterior para formar as células epiteliais do tipo respiratórias estão associados com a expressão de diversos fatores de transcrição, incluindo o fator de transcrição tireoidiano 1, o fator nuclear dos hepatócitos 3β e o GATA-6, assim como outros membros da família Zinc–finger, receptores do ácido retinoico e genes contendo o domínio homeobox (Hox). Os genes Hox especificam o eixo anteroposterior do embrião. O fator de crescimento de fibroblasto 10 e outros sinais do mesênquima esplâncnico provavelmente induzem o desenvolvimento do broto respiratório.*

As ramificações dos brotos (morfogênese ou produção da ramificação) e sua proliferação dependem de uma interação epitelial (endoderma do intestino anterior) – mesenquimal (mesoderma). A via de sinalização Wnt tem um papel essencial nas interações indutivas entre o epitélio e o mesênquima. Estudos recentes sugerem que o fator de transcrição SOX17 e a sinalização Wnt7b do epitélio regulam a proliferação mesenquimal e a formação dos vasos sanguíneos nos pulmões. O padrão morfogênico do gene hedgehog (Shh–Gli) modula a expressão do fator de crescimento de fibroblasto 10, que controla a ramificação dos brotos brônquicos. Além disto, o ácido retinoico morfogênico regula o Hox a5, b5 e c4 que são expressos no pulmão em desenvolvimento.

Os **movimentos respiratórios fetais** (**MRFs**), que podem ser detectados pela ultrassonografia em tempo real, ocorrem antes do nascimento, exercendo força suficiente para causar a aspiração de algum líquido amniótico pelos pulmões. *Os MRFs ocorrem intermitentemente (aproximadamente 30% durante o rápido movimento dos olhos no sono)* e são essenciais ao desenvolvimento normal dos pulmões (Fig. 10-12). O padrão do MRF é amplamente utilizado para o acompanhamento do trabalho de parto e na previsão da sobrevida de fetos nascidos prematuros. No nascimento, o feto já possui a vantagem de vários meses de exercícios respiratórios. Os MRFs, que aumentam à medida que o parto se aproxima, provavelmente condicionam os músculos respiratórios. Além disso, esses movimentos estimulam o pulmão a se desenvolver, possivelmente pela criação de um gradiente de pressão entre os pulmões e o líquido amniótico.

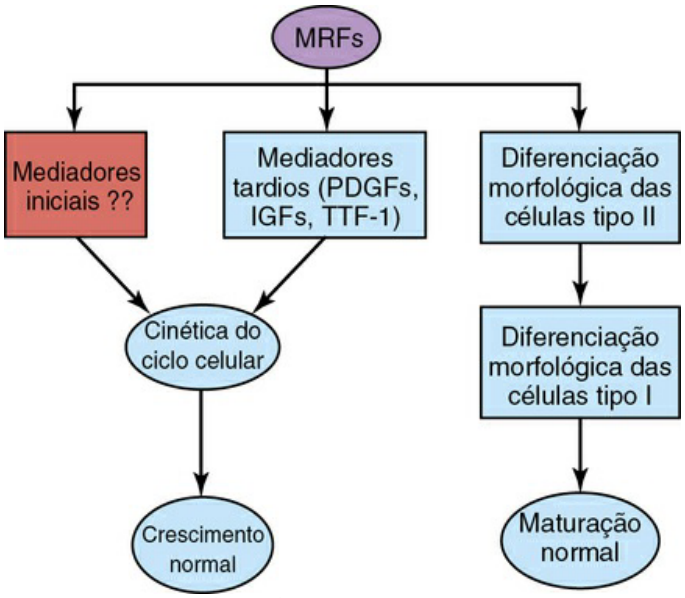


FIGURA 10-12 Os movimentos respiratórios fetais (MRFs) mostram ter um papel no crescimento do pulmão através do seu efeito na cinética do ciclo das células pulmonares por regularem a expressão dos fatores de crescimento, como os fatores de crescimento derivado das plaquetas *(PDGFs)* e os fatores de crescimento semelhante à insulina *(IGFs)* e estabelecendo o gradiente de expressão do fator de transcrição tireoidiano 1 (TTF-1) no estágio tardio da organogênese do pulmão (mediadores tardios). Isto também sugere que os MRFs influenciam na expressão de outros fatores de crescimento não conhecidos (mediadores iniciais) que são responsáveis pelas mudanças na cinética do ciclo celular nos estágios iniciais do desenvolvimento pulmonar. Os MRFs também parecem ser necessários para a realização da diferenciação morfológica dos pneumócitos tipos I e II. (De Inanlou MR, Baguma-Nibasheka M, Kablar B: The role of fetal breathing–like movements in lung organogenesis, *Histol Histopathol* 20:1261, 2005.)

Ao nascimento, os pulmões estão aproximadamente com a metade de seu volume preenchido com líquido derivado da cavidade amniótica, pulmões e das glândulas traqueais. A aeração dos pulmões ao nascimento não é tanto devido à dilatação dos órgãos colapsados vazios, mas, sim, da rápida substituição do líquido intra-alveolar pelo ar.

O líquido dos pulmões é retirado ao nascimento por três rotas:

- Através da boca e do nariz por pressão no tórax fetal durante o parto vaginal.
- Pelos capilares, artérias e veias pulmonares.
- Pelos vasos linfáticos.

No feto próximo ao termo, os vasos linfáticos pulmonares são relativamente maiores e mais numerosos do que em adultos. O fluxo linfático é rápido durante as primeiras horas após o nascimento e em seguida diminui. Três fatores são importantes para o desenvolvimento normal do pulmão: espaço torácico adequado para o crescimento pulmonar, MRFs e volume de líquido amniótico adequado (Fig. 10-13).

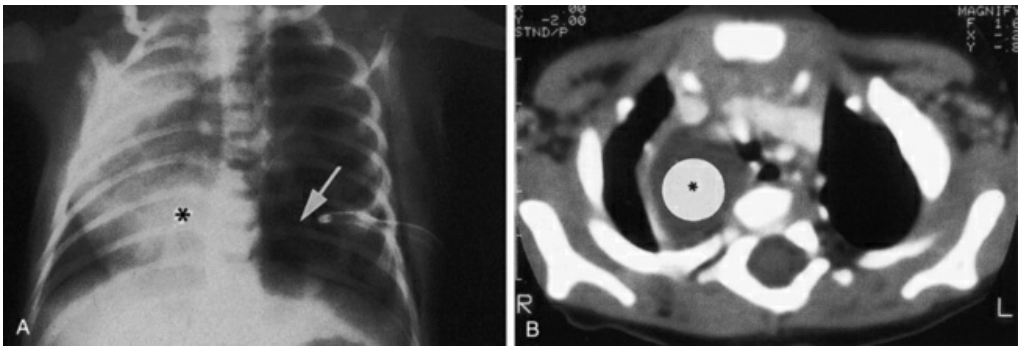


FIGURA 10-13 Cistos pulmonares congênitos. **A**, Radiografia do tórax (anteroposterior) de um bebê mostrando uma grande malformação congênita adenomatoide cística no lado esquerdo (*seta*). O coração (*asterisco*) foi deslocado para a direita. Note o tubo torácico no lado esquerdo, que foi colocado no diagnóstico inicial de pneumotórax (ar na cavidade pleural). **B**, Imagem de tomografia computadorizada axial de tórax em um bebê com um grande cisto bronquiogênico (*asterisco*).

Oligoidrâmnio e desenvolvimento pulmonar

Quando o **oligoidrâmnio** (quantidade insuficiente de líquido amniótico) é severo e crônico por causa do vazamento ou diminuição na produção do líquido amniótico, o desenvolvimento pulmonar é retardado e pode resultar em severa **hipoplasia pulmonar** com restrição do tórax fetal. O risco de hipoplasia pulmonar

aumenta significantemente com o oligoidrâmnio antes da 26ª semana. Também tem sido demonstrado que o oligoidrâmnio resulta em diminuição da pressão hidráulica nos pulmões, que comprometem receptores de estiramento, que, por sua vez, afeta a regulação do Ca^+ e o crescimento pulmonar.

Pulmão de recém-nascidos

Os pulmões saudáveis a fresco de recém-nascidos sempre possuem algum ar; consequentemente, um tecido pulmonar retirado destes irá flutuar na água. Um pulmão doente, particularmente preenchido por líquido, pode não flutuar. O significado médico legal é o fato de os pulmões de um natimorto serem firmes e afundarem quando colocados na água, pois estes contém líquido e não ar.

Síndrome da angústia respiratória

A **síndrome da angústia respiratória (SAR)** afeta aproximadamente 2% dos recém-nascidos; sendo aqueles nascidos prematuramente mais suscetíveis. Essas crianças desenvolvem uma respiração rápida e com dificuldade logo após o nascimento. A SAR é também conhecida como **doença da membrana hialina**. Estima-se que 30% de todas as doenças em neonatos resultem da SAR ou de suas complicações.

A *deficiência do surfactante é a principal causa da SAR*. Os pulmões são subinflados e os alvéolos contêm um líquido com alto conteúdo proteico que lembra uma membrana vítrea ou hialina. Acredita-se que essa membrana é derivada de uma combinação de substâncias da circulação e do epitélio pulmonar doente. Tem sido sugerido que a **asfixia** (comprometimento ou ausência da troca de oxigênio e gás carbônico) intrauterina prolongada pode produzir mudanças irreversíveis nas **células alveolares tipo II**, tornando-as incapazes de produzir o surfactante. Outros fatores, tais como sepse, aspiração e pneumonia podem inativar o surfactante, levando a uma ausência ou deficiência de surfactante em bebês prematuros e nascido a termo.

Todos os fatores de crescimento e hormônios que controlam a produção do surfactante não foram identificados, mas corticosteroides e tiroxina, que estão envolvidos na maturação dos pulmões fetais, são potentes estimuladores da produção de surfactante. O tratamento materno com glicocorticoides durante a gestação acelera o desenvolvimento pulmonar fetal e a produção de surfactante. Esses achados levaram a uma rotina clínica com uso de corticosteroides (betametasona) na prevenção da SAR em trabalho de parto prematuro. Além disso, a administração de surfactante exógeno (**terapia de reposição de surfactante**) reduz a severidade da SAR e as chances de mortalidade de neonatos.

Lobo da veia ázigos

O **lobo da veia ázigos** aparece no pulmão direito em aproximadamente 1% das pessoas. Este se desenvolve quando o brônquio apical cresce superiormente, medial ao arco da veia ázigos, em vez de lateral a ele. Como resultado, a veia fica na base de uma fissura no lobo superior, que produz uma marcação linear na radiografia do pulmão.

Cistos pulmonares congênitos

Acredita-se que os **cistos** (preenchidos por líquido ou ar) sejam formados pela dilatação dos brônquios terminais. Estes provavelmente resultam de um distúrbio do desenvolvimento brônquico durante o final da vida fetal. Quando diversos cistos estão presentes, os pulmões possuem uma aparência de favo de mel nas radiografias. Esses cistos pulmonares estão normalmente localizados na periferia do pulmão (Fig. 10-13).

Agenesia pulmonar

A ausência dos pulmões é resultado da falha do broto respiratório em se desenvolver. A **agenesia** de um pulmão é mais comum do que a agenesia bilateral, mas as duas condições são raras. A agenesia pulmonar unilateral é compatível com a vida. O coração e outras estruturas do mediastino são deslocadas para o lado afetado, e o pulmão existente é hiperexpandido.

Hipoplasia pulmonar

Em bebês com **hérnia diafragmática congênita** (Figs. 8-9*A* e *B* e 8-10), o pulmão é incapaz de se desenvolver normalmente, pois este é comprimido pelo posicionamento anormal das vísceras abdominais. A **hipoplasia**

pulmonar é caracterizada por uma marcante redução do volume pulmonar e uma hipertrofia do músculo liso das artérias pulmonares. A hipertensão pulmonar leva a uma diminuição no fluxo sanguíneo através do sistema vascular pulmonar, visto que o sangue continua a desviar-se através do ducto arterioso.

Aproximadamente, 25% dos bebês com hérnia diafragmática congênita morrem por insuficiência pulmonar apesar dos cuidados pós-natais ideais, porque seus pulmões são muito hipoplásicos para a troca de ar e existe muita resistência no fluxo sanguíneo pulmonar para suportar a vida extrauterina.

Pulmão acessório

Um pequeno **pulmão acessório (sequestro pulmonar)** é incomum. Quase sempre este se localiza na base do pulmão esquerdo e não é funcional. Este não se comunica com a árvore traqueobrônquica e seu suprimento sanguíneo é normalmente sistêmico. Massas maiores devem ser retiradas, pois estas possuem uma tendência ao hiperfluxo do seu suprimento sanguíneo arterial sistêmico.

Resumo do sistema respiratório

- Na quarta semana, um **divertículo laringotraqueal** se desenvolve no assoalho da faringe primitiva.
- O divertículo laringotraqueal torna-se separado do intestino anterior pelas **pregas traqueoesofágicas** que se fusionam para formar o septo traqueoesofágico. Esse septo resulta na formação do esôfago e do tubo laringotraqueal (Fig. 10-2*C* e *E*).
- O endoderma do tubo laringotraqueal origina o epitélio dos órgãos respiratórios inferiores e das glândulas traqueobrônquicas. O mesênquima esplâncnico ao redor do tubo laringotraqueal forma o tecido conjuntivo, a cartilagem, o músculo, os vasos sanguíneos e os vasos linfáticos desses órgãos.
- O mesênquima do arco faríngeo contribui para a formação da epiglote e do tecido conjuntivo da laringe. Os músculos da laringe são derivados do mesênquima dos arcos faríngeos caudais. As cartilagens da laringe são derivadas das células da crista neural.
- A extremidade distal do divertículo laringotraqueal forma o **broto respiratório** que se divide em dois **brotos brônquicos**. Cada broto brônquico logo se expande para formar o **brônquio principal** e, em seguida, o brônquio principal subdivide-se para formar os ramos brônquicos lobares, segmentares e subsegmentares (Figs. 10-2*C* e 10-9).
- Cada **broto brônquico terciário** (broto brônquico segmentar), com seu mesênquima ao redor, é o primórdio do **segmento broncopulmonar**. As ramificações continuam até *aproximadamente* 17 ordens de ramos serem formadas. Vias respiratórias adicionais são formadas após o nascimento, até aproximadamente 24 ordens de ramos estarem presentes.
- O desenvolvimento dos pulmões é dividido em quatro estágios: O **pseudoglandular** (6 a 16 semanas, o **canalicular** (16 a 26 semanas), **saco terminal** (26 semanas ao nascimento) e estágio **alveolar** (32 semanas até aproximadamente 8 anos de idade).
- Por volta da 20ª a 22ª semana, o **pneumócito tipo II** começa a secretar o **surfactante** pulmonar. A deficiência do surfactante resulta na **SAR** ou **doença da membrana hialina**.
- A **FTE**, que resulta da divisão defeituosa do intestino anterior em esôfago e traqueia, é normalmente associada à atresia esofágica.

Problemas de orientação clínica

Caso 10–1

Engasgo e tosse contínua foram observados em um neonato do sexo masculino. Existia uma quantidade excessiva de secreção mucosa e de saliva em sua boca. Ele também apresentava considerável dificuldade em respirar. O pediatra não conseguiu passar o cateter através do esôfago para o estômago.

- Qual a anomalia congênita poderia se suspeitar?
- Discuta as bases embriológicas desta anomalia.
- Qual o tipo de exame ou teste você poderia pensar em utilizar para confirmar a tentativa de diagnóstico?

CASO 10–2

Um bebê prematuro desenvolveu respiração rápida e superficial após o nascimento. O diagnóstico de SAR foi feito.

- Como você acha que o bebê poderia tentar superar sua inadequada troca de oxigênio e gás carbônico?
- O que normalmente causa a SAR?
- Qual tratamento é frequentemente utilizado clinicamente para prevenir a SAR?
- A deficiência de qual substância está associada à SAR?

Caso 10–3

Os pais de um neonato foram informados que seu filho possui uma fístula entre a traqueia e o esôfago.

- Qual o tipo mais frequente de FTE?
- Qual a sua base embriológica?
- Qual o defeito no trato alimentar (digestório) está frequentemente associado a esta anomalia?

Caso 10–4

Um neonato com atresia esofágica apresentou angústia respiratória com cianose logo após o nascimento. Radiografias demonstraram ar no estômago do bebê.

- Como o ar entrou no estômago?
- Qual o outro problema pode resultar em um bebê com este tipo bastante comum de defeito congênito?

A discussão desses problemas é apresentada no Apêndice, na parte final deste livro.

Bibliografia e leituras sugeridas

Abel, R., Bush, A., Chitty, R. S., et al. Congenital lung disease. In Chemick V., Boat T., Wilmott R., et al, eds.: *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*, ed 7, Philadelphia: Saunders, 2006.

Brunner, H. G., van Bokhoven, H. Genetic players in esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Curr Opin Genet Dev*. 2005; 15:341.

Domyan, E. T., Sun, X. Patterning and plasticity in development of the respiratory lineage. *Dev Dyn*. 2011; 240:477.

Herriges, M., Morrisey, E. E. Lung development: orchestrating the generation and regeneration of a complex organ. *Development*. 2014; 141:502.

Holinger, L. D. Congenital anomalies of the larynx; congenital anomalies of the trachea and bronchi. In Behrman R.E., Kliegman Jenson H.B., eds.: *Nelson textbook of pediatrics*, ed 17, Philadelphia: Saunders, 2004.

Ioannides, A. S., Massa, V., Ferraro, E., et al. Foregut separation and tracheo- esophageal malformations: the role of tracheal outgrowth, dorso- ventral patterning and programmed cell death. *Dev Dyn*. 2010; 237:351.

Jobe, A. H. Lung development and maturation. In Martin R.J., Fanaroff A.A., Walsh M.C., eds.: *Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant*, ed 8, Philadelphia: Mosby, 2006.

Kays, D. W. Congenital diaphragmatic hernia and neonatal lung lesions. *Surg Clin North Am*. 2006; 86:329.

Laitman, J. T., Reidenberg, J. S. The evolution and development of human swallowing. *Otolaryngol Clin North Am*. 2013; 46:923.

Lange, A. W., Haitchi, H. M., LeCras, T. D., et al. Sox17 is required for normal pulmonary vascular morphogenesis. *Dev Biol*. 2014; 387:109.

Moore, K. L., Dalley, A. F., Agur, A. M.R. *Clinically oriented anatomy*, ed 7. Baltimore: Williams & Wilkins; 2014.

Morrisey, E. E., Cardoso, W. V., Lane, R. H., et al. Molecular determinants of lung development. *Ann Am Thorac Soc*. 2013; 10:S12–S16.

Morrisey, E. E., Hogan, B. L. Preparing for the first breath: genetic and cellular mechanisms in lung development. *Dev Cell*. 2010; 18:8.

O'Rahilly, R., Boyden, E. The timing and sequence of events in the development of the human respiratory system during the embryonic period proper. *Z Anat Entwicklungsgesch*. 1973; 141:237.

Rawlins, E. L. The building blocks of mammalian lung development. *Dev Dyn*. 2011; 240:463.

Shanks, A., Gross, G., Shim, T., et al. Administration of steroids after 34 weeks of gestation enhances fetal lung maturity profiles. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 203:47.

Shi, W., Chen, F., Cardoso, W. V. Mechanisms of lung development. *Proc Am Thorac Soc*. 2009; 6:558.

Sluiter, I., van de Ven, C. P., Wijnen, R. M., et al. Congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011; 16(3):139.

Turell, D. C. Advances with surfactant. *Emerg Med Clin North Am*. 2008; 26:921.

Turner, B. S., Bradshaw, W., Brandon, D. Neonatal lung remodeling. *J Perinat Neonat Nurs*. 2006; 19:362.

Warburton, D., El-Hashash, A., Carraro, G., et al. Lung organogenesis. *Curr Top Dev Biol*. 2010; 90:73.

Wells, L. J., Boyden, E. A. The development of the bronchopulmonary segments in human embryos of horizons XVII and XIX. *Am J Anat*. 1954; 95:163.

Whitsett, J. A. The molecular era of surfactant biology. *Neonatology*. 2014; 105:337.

Wladimiroff, J. W., Cohen-Overbeek, T. E., Laudy, J. A.M. Ultrasound evaluation of the fetal thorax. In Callen P.W., ed.: *Ultrasonography in obstetrics and*

gynecology, ed 5, Philadelphia: Saunders, 2008.

CAPÍTULO 11

Sistema Digestório

Intestino Anterior
- Desenvolvimento do Esôfago
- Desenvolvimento do Estômago
- Bolsa Omental
- Desenvolvimento do Duodeno
- Desenvolvimento do Fígado e do Aparelho Biliar
- Desenvolvimento do Pâncreas
- Desenvolvimento do Baço

Intestino Médio
- Herniação da Alça do Intestino Médio
- Rotação da Alça do Intestino Médio
- Retração das Alças Intestinais
- Ceco e Apêndice

Intestino Posterior
- Cloaca
- Canal Anal

Resumo do Sistema Digestório

Problemas de Orientação Clínica

O**sistema digestório** é formado pelo trato digestório da boca ao ânus com todas as suas glândulas e órgãos associados. O **intestino primitivo** se forma durante a quarta semana, quando a cabeça, a eminência caudal (cauda), e as pregas laterais incorporam a parte dorsal da vesícula umbilical (saco vitelínico) (Capítulo 5, Fig. 5-1). O intestino primitivo é fechado inicialmente na sua extremidade cranial pela **membrana orofaríngea** (Capítulo 9, Fig. 9-1*E*), e na sua extremidade caudal pela **membrana cloacal** (Fig. 11-1*B*). O endoderma do intestino primitivo dá origem à maior parte do intestino, epitélio e glândulas. *Fatores mesenquimais, proteínas FoxF, controlam a proliferação do epitélio endodérmico que secreta sonic hedgehog (Shh)*. O epitélio das extremidades cranial e caudal do trato digestório é derivado do ectoderma do **estomodeu** e da **fosseta anal (proctodeu)** (Fig. 11-1*A* e *B*).

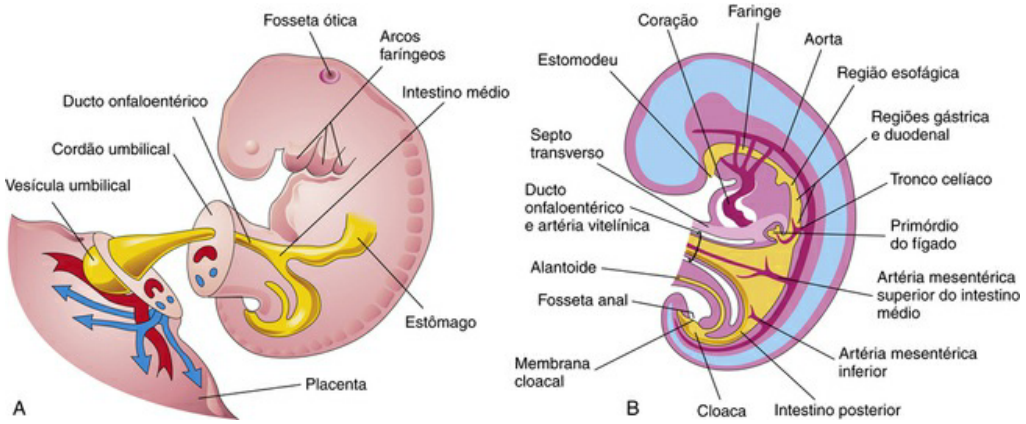


FIGURA 11-1 **A,** Vista lateral de um embrião de 4 semanas mostrando a relação do intestino primitivo com o ducto onfaloentérico. **B,** Ilustração da secção mediana do embrião mostrando o sistema digestório inicial e seu suprimento sanguíneo.

Fatores de crescimento de fibroblastos (FGFs) estão envolvidos na padronização axial anteroposterior inicial, e parece que o sinais do FGF-4 do ectoderma e o mesoderma adjacentes induzem o endoderma. Outros fatores secretados, tais como as activinas e membros da superfamília do fator β de crescimento transformante, contribuem para a formação do endoderma. O endoderma especifica informações temporais e posicionais, que são essenciais para o desenvolvimento do intestino. Os tecidos muscular e conjuntivo e outras camadas da parede do trato digestório são derivados do mesênquima esplâncnico que circunda o intestino primitivo.

Para efeito de descrição, o intestino primitivo é dividido em três partes: intestino anterior, intestino médio e intestino posterior. *Estudos moleculares indicam que os genes* Hox *e* ParaHox, *bem como sinais do Shh, BMP e Wnt, regulam a diferenciação regional do intestino primitivo para formar suas três partes.*

Intestino anterior

Os derivados do intestino anterior são:

- A faringe primitiva e seus derivados.
- O sistema respiratório inferior.
- O esôfago e o estômago.
- O duodeno, distal à abertura do ducto biliar.
- O fígado, o sistema biliar (ductos hepáticos, vesícula biliar e ducto biliar), e o pâncreas.

Esses derivados do intestino anterior, exceto a faringe, o trato respiratório inferior e a maior parte do esôfago, são supridos pelo **tronco celíaco**, a artéria do intestino anterior (Fig. 11-1*B*).

Desenvolvimento do Esôfago

O **esôfago** desenvolve-se a partir do intestino anterior imediatamente caudal à faringe (Fig. 11-1*B*). A divisão da traqueia a partir do esôfago pelo **septo traqueoesofágico** está descrita no Capítulo 10, Figura 10-2*E*. Inicialmente, o esôfago é curto, mas ele se alonga rapidamente, sobretudo devido ao crescimento e ao reposicionamento do coração e dos pulmões.

O esôfago alcança o seu comprimento final relativo por volta da sétima semana. Seu epitélio e suas glândulas são derivados do endoderma que prolifera e oblitera, parcial ou completamente, a luz do esôfago. Entretanto, a recanalização do esôfago normalmente ocorre ao final da oitava semana. O **músculo estriado** que forma a muscular externa (músculo externo) do terço superior do esôfago é derivado do mesênquima do quarto e do sexto arcos faríngeos. O **músculo liso**, principalmente no terço inferior do esôfago, desenvolve-se a partir do mesênquima esplâncnico circundante.

Estudos recentes indicam transdiferenciação de células musculares lisas na parte superior do esôfago para músculo estriado, que é dependente de fatores reguladores miogênicos. Ambos os tipos de músculos são inervados por ramos dos nervos vagos (nervo craniano X) que suprem os arcos faríngeos caudais (Capítulo 9, Tabela 9-1).

Atresia esofágica

A **obstrução (atresia)** da luz do esôfago ocorre com uma incidência de um em cada 3.000 a 4.500 recém-

nascidos. Aproximadamente um terço das crianças afetadas nasce prematuramente. Esse defeito está associado à **fístula traqueoesofágica** em mais de 90% dos casos (Capítulo 10, Fig. 10-6). A **atresia esofágica** ocorre em decorrência do desvio do septo traqueoesofágico para uma direção posterior (Capítulo 10, Fig. 10-7); e, da separação incompleta do esôfago do tubo laringotraqueal. A atresia isolada (5% a 7% dos casos) resulta de uma falha na recanalização esofágica durante a oitava semana de desenvolvimento.

Um feto com atresia esofágica é incapaz de deglutir o líquido amniótico; consequentemente, o líquido não consegue passar para o intestino para absorção e nem transferir-se através da placenta para o sangue materno para ser eliminado. Isto resulta em **polidrâmnio**, o acúmulo de uma quantidade excessiva de líquido amniótico. Geralmente, recém-nascidos com atresia esofágica parecem saudáveis inicialmente. Contudo, a salivação excessiva pode ser notada logo após o nascimento, e o diagnóstico de atresia esofágica deve ser considerado se o bebê rejeitar a alimentação oral com regurgitação imediata e tosse.

A incapacidade de se passar um cateter através do esôfago para o estômago sugere fortemente atresia esofágica. Um exame radiográfico demonstra a anomalia mostrando a sonda nasogástrica presa na bolsa esofágica proximal. Em recém-nascidos pesando mais de 2 kg e sem anomalias cardíacas associadas, a taxa de sobrevida agora se aproxima de 100% com o reparo cirúrgico. À medida que o peso ao nascer diminui e as anomalias cardiovasculares se tornam mais graves, a taxa de sobrevida diminui para até 1%.

Estenose esofágica

O estreitamento da luz do esôfago (**estenose**) pode ocorrer em qualquer lugar ao longo do esôfago, mas, geralmente, ocorre no seu terço distal, como uma rede ou como um longo segmento, com a luz estreita como um fio. A estenose resulta da recanalização incompleta do esôfago durante a oitava semana, ou de uma falha no desenvolvimento dos vasos sanguíneos esofágicos na área afetada.

Desenvolvimento do Estômago

Inicialmente, a parte distal do intestino anterior é uma estrutura tubular (Fig. 11-1*B*). Durante a quarta semana, uma ligeira dilatação indica o local do estômago primitivo. A dilatação aparece primeiramente como um alargamento fusiforme da parte caudal (distal) do intestino anterior e inicialmente encontra-se orientada no plano mediano (Figs. 11-1 e 11-2*B*). Logo, o estômago primitivo aumenta e se alarga ventrodorsalmente. Durante as duas semanas seguintes, a margem dorsal do estômago cresce mais rapidamente do que a sua margem ventral; isto demarca a **curvatura maior do estômago** em desenvolvimento (Fig. 11-2*D*).

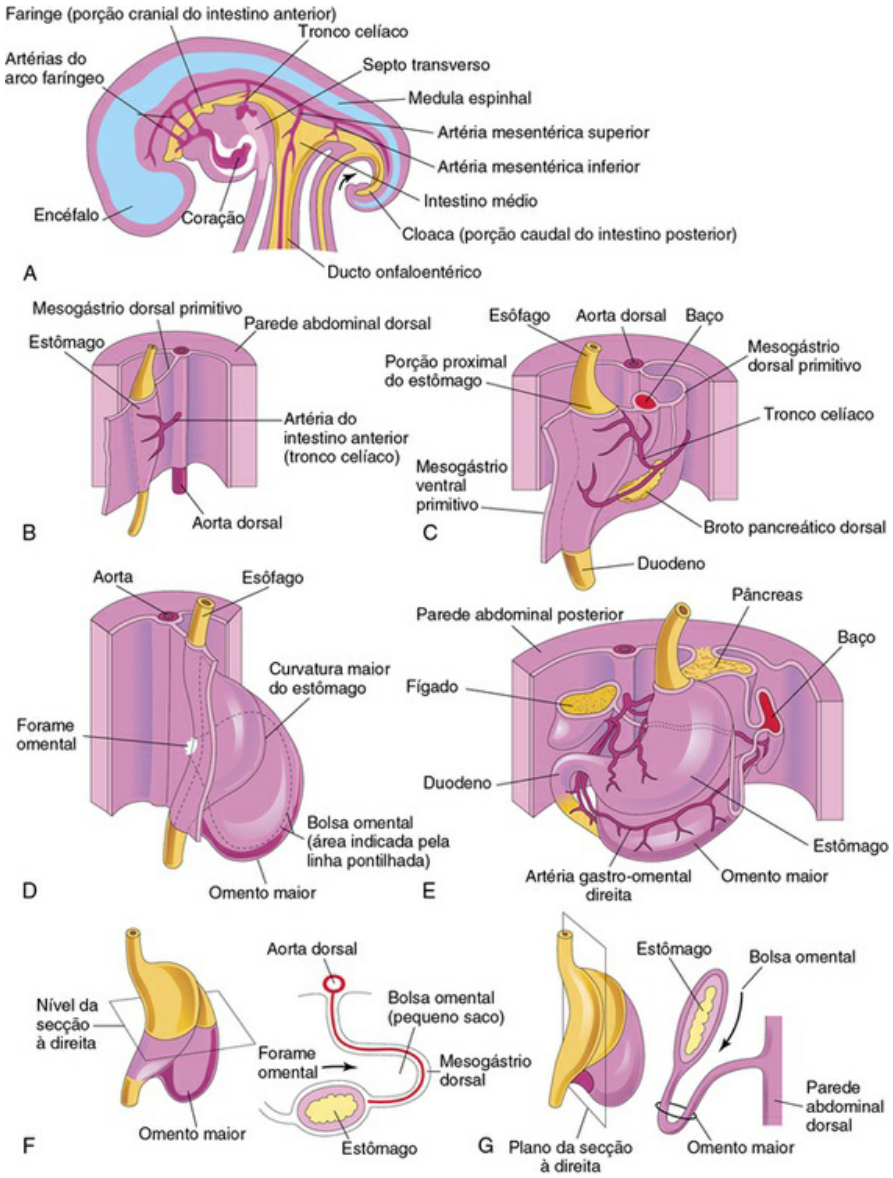


FIGURA 11-2 Desenvolvimento do estômago e formação da bolsa omental e do omento maior. **A,** Secção mediana do abdome de um embrião de 28 dias. **B,** Vista anterolateral do embrião mostrado em **A**. **C,** Embrião de aproximadamente 35 dias. **D,** Embrião de aproximadamente 40 dias. **E,** Embrião de aproximadamente 48 dias. **F,** Visão lateral do estômago e do omento maior de um embrião de aproximadamente 52 dias. **G,** Secção sagital, mostrando a bolsa omental e o omento maior. As *setas* em **F** e **G** indicam o local do forame omental.

Rotação do Estômago

O alargamento do mesentério e dos órgãos adjacentes, bem como o crescimento das paredes do estômago, contribuem para a rotação do estômago. À medida que o estômago aumenta e adquire a sua forma final, ele gira lentamente 90º no sentido horário (visto pela extremidade cranial) em torno do seu eixo longitudinal. Os efeitos da rotação sobre o estômago são (Figs. 11-2 e 11-3):

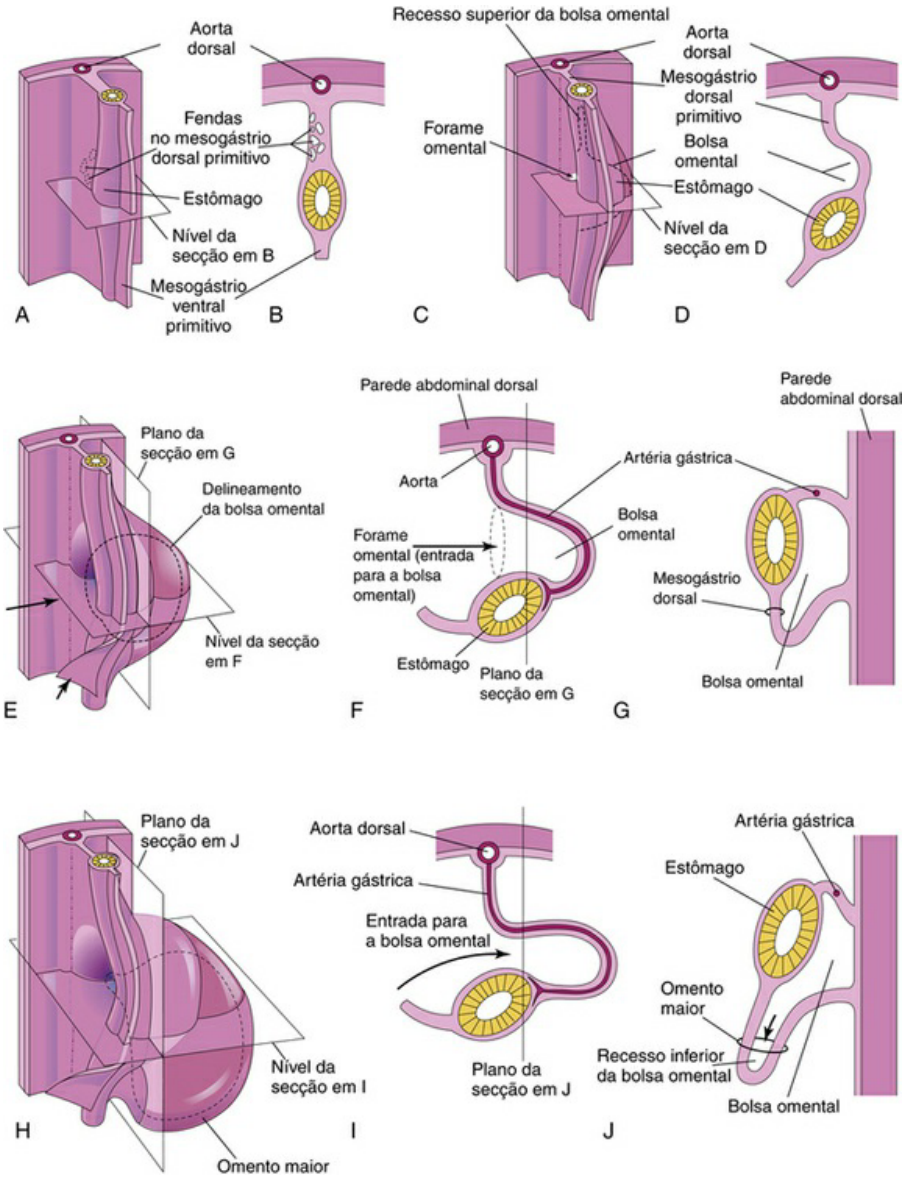


FIGURA 11-3 Desenvolvimento do estômago e dos mesentérios e formação da bolsa omental. **A,** Embrião de 5 meses. **B,** Secção transversal mostrando fendas no mesogástrio dorsal. **C,** Fase posterior, após a coalescência das fendas para formar a bolsa omental. **D,** Secção transversal mostrando a aparência inicial da bolsa omental. **E,** O mesentério dorsal se alongou e a bolsa omental aumentou de tamanho. **F** e **G,** Secções transversal e sagital, respectivamente, mostrando o alongamento do mesogástrio dorsal e a expansão da bolsa omental. **H,** Embrião de 6 semanas, mostrando o omento maior e a expansão da bolsa omental. **I** e **J**, Secções transversal e sagital, respectivamente, mostrando o recesso inferior da bolsa omental e o forame omental. As *setas* em **E, F** e **I** indicam o local do forame omental. Em **J,** a *seta* indica o recesso da bolsa omental.

- A margem ventral (pequena curvatura) se move para a direita e a margem dorsal (grande curvatura) se move para a esquerda (Fig. 11-2*C* e *F*).
- O lado esquerdo original torna-se a superfície ventral e o lado direito original torna-se a superfície dorsal.
- Antes da rotação, as extremidades cranial e caudal do estômago estão no plano mediano (Fig. 11-2*B*). Durante a rotação e o crescimento do estômago, sua região cranial se move para a esquerda e ligeiramente para baixo, e sua região caudal se move para a direita e para cima.
- Após a rotação, o estômago assume sua posição final, com seu eixo maior quase transverso ao maior eixo do corpo (Fig. 11-2*E*). Essa rotação e crescimento do estômago explicam por que o **nervo vago esquerdo** supre a parede anterior do estômago do adulto, e o **nervo vago direito** inerva a sua parede posterior.

Mesentérios do Estômago

O estômago está suspenso na parede dorsal da cavidade abdominal pelo mesentério dorsal, o **mesogástrio dorsal primitivo** (Fig. 11-2*B* e *C* e Fig. 11-3*A*). Esse mesentério, originalmente localizado no plano mediano, é levado para a esquerda durante a rotação do estômago e a formação da **bolsa omental** ou saco peritoneal menor (Fig. 11-3*A*-*E*). O mesentério também contém o baço e a artéria celíaca. O **mesogástrio ventral primitivo** se junta ao estômago; ele também liga o duodeno ao fígado e à parede abdominal ventral (Fig. 11-2*C* e Fig. 11-3*A* e *B*).

Bolsa Omental

Fendas isoladas se desenvolvem no mesênquima formando o **mesogástrio dorsal** (Fig. 11-3*A* e *B*). Essas fendas logo coalescem para formar uma cavidade única – a **bolsa omental** ou saco peritoneal menor (Fig. 11-3*C* e *D*). A rotação do estômago puxa o mesogástrio para a esquerda, aumentando, assim, a bolsa, um grande recesso na cavidade peritoneal. A bolsa expande-se transversal e cranialmente e logo fica entre o estômago e a parede abdominal posterior. A bolsa semelhante a um saco facilita os movimentos do estômago (Fig. 11-3*H*).

A parte superior da bolsa omental é isolada à medida que o diafragma se desenvolve, formando um espaço fechado, a **bolsa infracardíaca**. Se o espaço persistir, ele geralmente fica em posição medial à base do pulmão direito. A região inferior da parte superior da bolsa persiste como o **recesso superior da bolsa omental** (Fig. 11-3*C*).

À medida que o estômago aumenta, a bolsa omental se expande e adquire um **recesso inferior da bolsa omental** entre as camadas do mesogástrio dorsal alongado, o **grande omento** (Fig. 11-3*J*). Esta membrana suspende os intestinos em desenvolvimento. O recesso inferior desaparece quando as camadas do grande omento se fundem (Fig. 11-15*F*). A bolsa omental se comunica com a cavidade peritoneal por uma abertura – o **forame omental** (Fig. 11-2*D* e *F* e Fig. 11-3*C* e *F*).

Estenose hipertrófica do piloro

Anomalias do estômago são pouco frequentes, com exceção da **estenose hipertrófica do piloro.** Esse defeito afeta um em cada 150 homens e uma em cada mulheres. Em bebês há um **espessamento muscular** marcante **do piloro**, a região do esfíncter distal do estômago (Fig. 11-4*A* e *B*). Os músculos circulares e, em menor grau, os músculos longitudinais da região pilórica são hipertrofiados (aumentados em volume). Isto resulta em grave estenose do canal pilórico e obstrução da passagem dos alimentos. Como resultado, o estômago se torna muito distendido (Fig. 11-4*C*) e o bebê expele o conteúdo do estômago com uma força considerável (vômitos em jato).

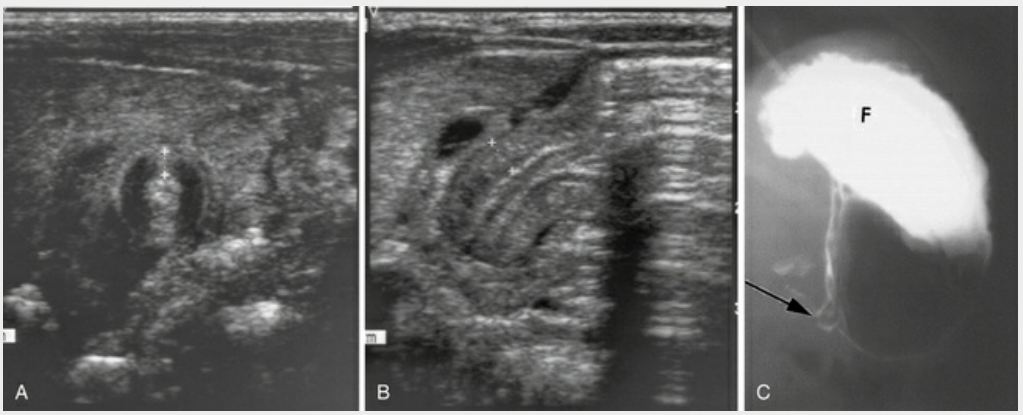


FIGURA 11-4 **A,** Ultrassonografia abdominal transversal demonstrando a espessura da parede do músculo pilórico maior que 4 mm *(distância entre as cruzes)*. **B,** Imagem horizontal demonstrando o comprimento de um canal pilórico maior que 14 mm em um bebê com estenose pilórica hipertrófica. **C,** Radiografia com contraste do estômago em um bebê do sexo masculino com 1 mês de idade com estenose pilórica. Observe a extremidade pilórica estreita *(seta)* e a região fúndica (F) do estômago distendida, preenchida com material de contraste. (**A** e **B**, De Wyllie R: Pyloric stenosis and other congenital anomalies of the stomach. In Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, editors: *Nelson textbook of pediatrics,* ed 15, Philadelphia, 1996, Saunders.)

O alívio cirúrgico da obstrução pilórica por **piloromiotomia**, na qual é feita uma incisão longitudinal através da parede anterior do canal pilórico, é o tratamento habitual. A causa da estenose pilórica congênita é desconhecida, mas a elevada taxa de concordância em gêmeos monozigóticos sugere que fatores genéticos podem estar envolvidos.

Desenvolvimento do Duodeno

No início da quarta semana, o duodeno começa a se desenvolver a partir da parte caudal do intestino anterior, da parte cranial do intestino médio, e do mesênquima esplâncnico associado a essas partes do intestino primitivo (Fig. 11-5*A*). A junção das duas porções do duodeno ocorre imediatamente distal à origem do ducto biliar (Fig. 11-5*D*). O duodeno em desenvolvimento cresce rapidamente, formando uma alça em forma de "C"

que se projeta ventralmente (Fig. 11-5*B-D*).

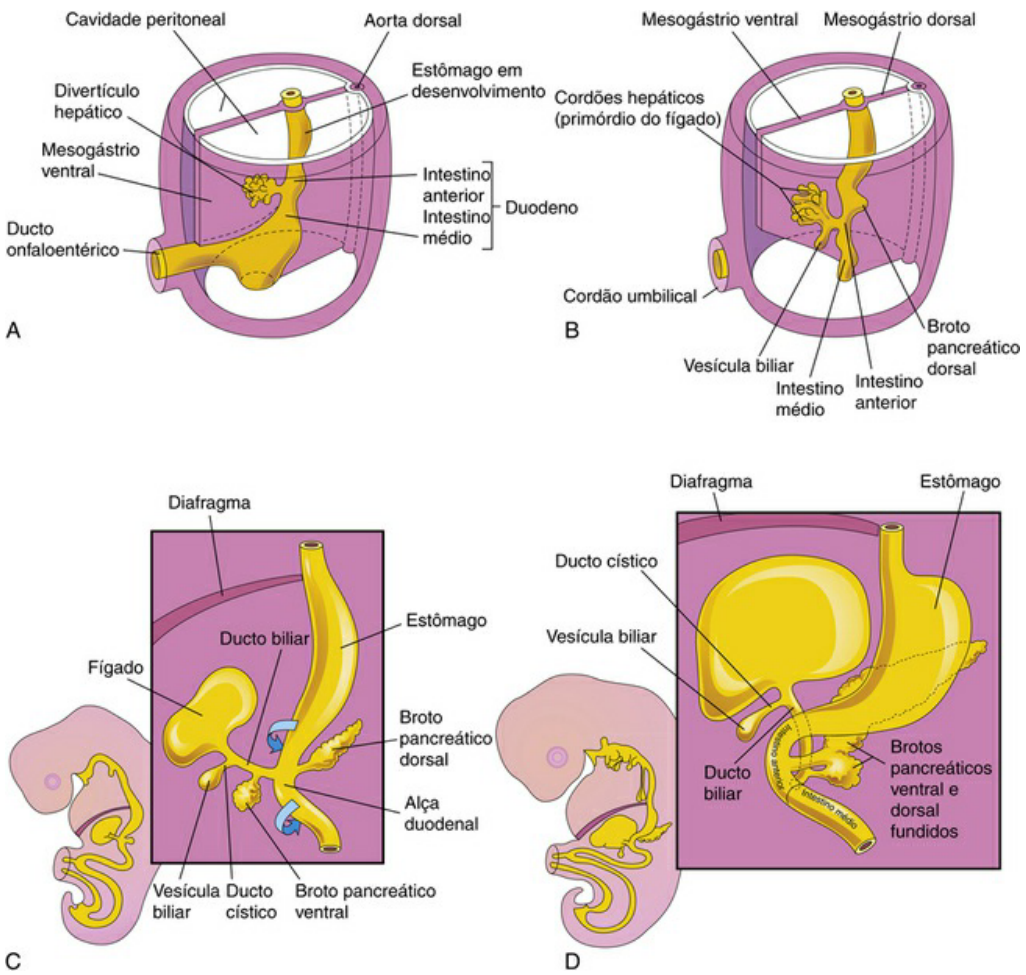


FIGURA 11-5 Estágios progressivos no desenvolvimento de duodeno, fígado, pâncreas e sistema biliar extra-hepático. **A,** Embrião de 4 semanas. **B** e **C**, Embrião de 5 semanas. **D,** Embrião de 6 semanas. Durante o desenvolvimento embriológico, os brotos pancreáticos dorsal e ventral finalmente se fundem formando o pâncreas. Observe que a entrada do ducto biliar no duodeno muda gradualmente da sua posição inicial para uma posição posterior. Isso explica porque o ducto biliar em adultos passa posteriormente ao duodeno e à cabeça do pâncreas.

Com a rotação do estômago, a alça duodenal gira para a direita e é pressionada contra a parede posterior da cavidade abdominal, ou em uma posição retroperitoneal (externa ao peritônio). Devido à sua derivação do intestino anterior e do intestino médio, o duodeno é provido por ramos das artérias do tronco celíaco e da mesentérica superior que suprem essas partes do intestino primordial (Fig. 11-1).

Durante a quinta e sexta semanas, a luz do duodeno diminui progressivamente e fica temporariamente obstruída devido à proliferação das suas células epiteliais. Normalmente, ocorre a **vacuolização** (formação de vacúolos) à medida que as células epiteliais se degeneram; como resultado, o duodeno, geralmente, se torna recanalizado ao final do período embrionário (Fig. 11-6*C* e *D*). Nesse momento, a maior parte do mesentério ventral do duodeno terá desaparecido.

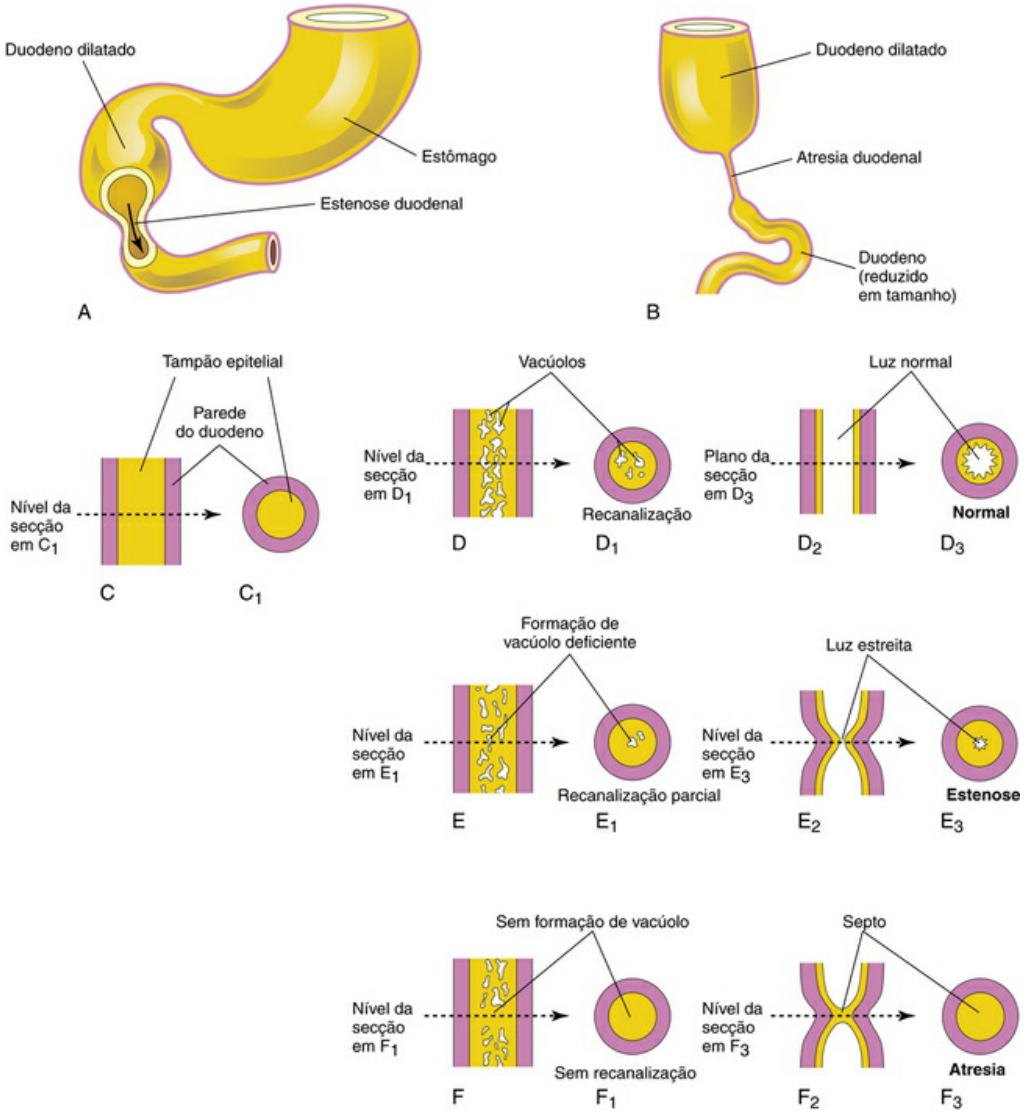


FIGURA 11-6 Ilustrações mostrando a base embriológica de tipos comuns de obstrução intestinal congênita. **A,** Estenose duodenal. **B,** Atresia duodenal. **C-F**, Esquemas de secções longitudinal e transversal do duodeno mostrando (1) recanalização normal (**D-D$_3$**), (2) estenose (**E-E$_3$**) e atresia (**F-F$_3$**).

Estenose duodenal

A oclusão parcial da luz duodenal, ou **estenose duodenal** (Fig. 11-6*A*), geralmente resulta da recanalização incompleta do duodeno, resultando de vacuolização defeituosa (Fig. 11-6*E* e *E$_3$*). A maioria das estenoses envolve a porção horizontal (terceira) e/ou a porção ascendente (quarta) do duodeno. Devido à estenose, o conteúdo do estômago (geralmente contendo bile) é, frequentemente, vomitado.

Atresia duodenal

A oclusão completa da luz do duodeno ou **atresia duodenal** (Fig. 11-6*B*) não é comum. Durante o desenvolvimento duodenal inicial, a luz duodenal está completamente ocluída por células epiteliais. Se não ocorre a recanalização completa da luz (Fig. 11-6*D$_3$*), um curto segmento do duodeno fica ocluído (Fig. 11-6*F$_3$*). O bloqueio ocorre quase sempre na junção dos ductos biliar e pancreático, ou na **ampola hepatopancreática**, uma área dilatada dentro da papila duodenal maior que recebe o ducto biliar e o ducto pancreático principal; ocasionalmente, o bloqueio envolve a porção horizontal (terceira) do duodeno. A investigação de famílias com **atresia duodenal familiar** sugere um padrão de herança recessiva autossômica.

Em recém-nascidos com atresia duodenal, os episódios de vômito começam poucas horas após o nascimento. Os vômitos quase sempre contêm bile; em geral, há distensão do epigástrio, a área central do abdome, em razão de o estômago e a parte superior do duodeno estarem demasiadamente cheios. A atresia está associada à êmese biliar (vômitos de bile) porque o bloqueio ocorre distal à abertura do ducto biliar. A atresia pode ocorrer como uma anomalia isolada, mas outros defeitos congênitos estão frequentemente

associados a ela, como o pâncreas anular (Fig. 11-11*C*), anomalias cardiovasculares, anomalias anorretais e má rotação do intestino (Fig. 11-20). A presença de êmese não biliar não exclui a atresia duodenal como um diagnóstico, porque algumas crianças terão obstrução proximal à ampola. É importante mencionar que aproximadamente um terço das crianças afetadas tem síndrome de Down e, além disso, 20% são prematuras.

Polidrâmnio (excesso de líquido amniótico) também ocorre porque a atresia duodenal impede a absorção normal pelos intestinos de líquido amniótico ingerido. O diagnóstico de atresia duodenal é sugerido pela presença do "sinal da dupla bolha" em radiografias ou em ultrassonografias (Fig. 11-7). Essa aparência é causada pelo estômago e pelo duodeno proximal distendidos.

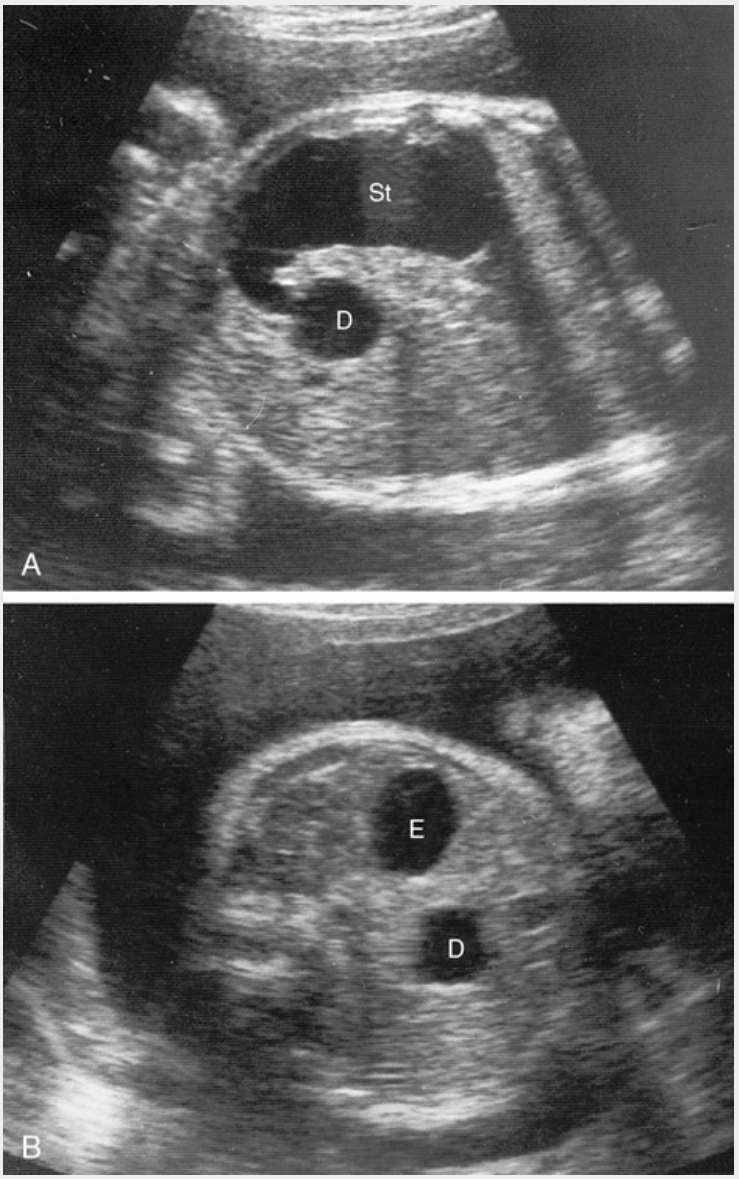


FIGURA 11-7 Exames de ultrassonografia de um feto com 33 semanas de gestação, mostrando atresia duodenal. **A,** Imagem oblíqua mostrando o estômago dilatado, cheio de líquido (*E*) entrando no duodeno proximal (*D*), que também se encontra aumentado devido à atresia (bloqueio) distal a ele. **B,** Imagem transversal, mostrando a aparência característica de "dupla bolha" do estômago e do duodeno onde há atresia duodenal.

Desenvolvimento do Fígado e do Aparelho Biliar

O fígado, a vesícula biliar e o sistema de ductos biliares surgem como um crescimento ventral – o **divertículo hepático** – a partir da porção distal do intestino anterior no início da quarta semana (Figs. 11-8*A* e 11-5*A*). *A via de sinalização Wnt/β-catenina desempenha um papel importante neste processo, que inclui a proliferação e a diferenciação das células progenitoras hepáticas para formar hepatócitos. Foi sugerido que tanto o divertículo hepático quanto o broto ventral do pâncreas se desenvolvem a partir de duas populações de células no endoderma embrionário. Fatores de*

crescimento de fibroblastos (FGFs) secretados em níveis suficientes pelo coração em desenvolvimento interagem com as células bipotenciais e induzem a formação do divertículo hepático.

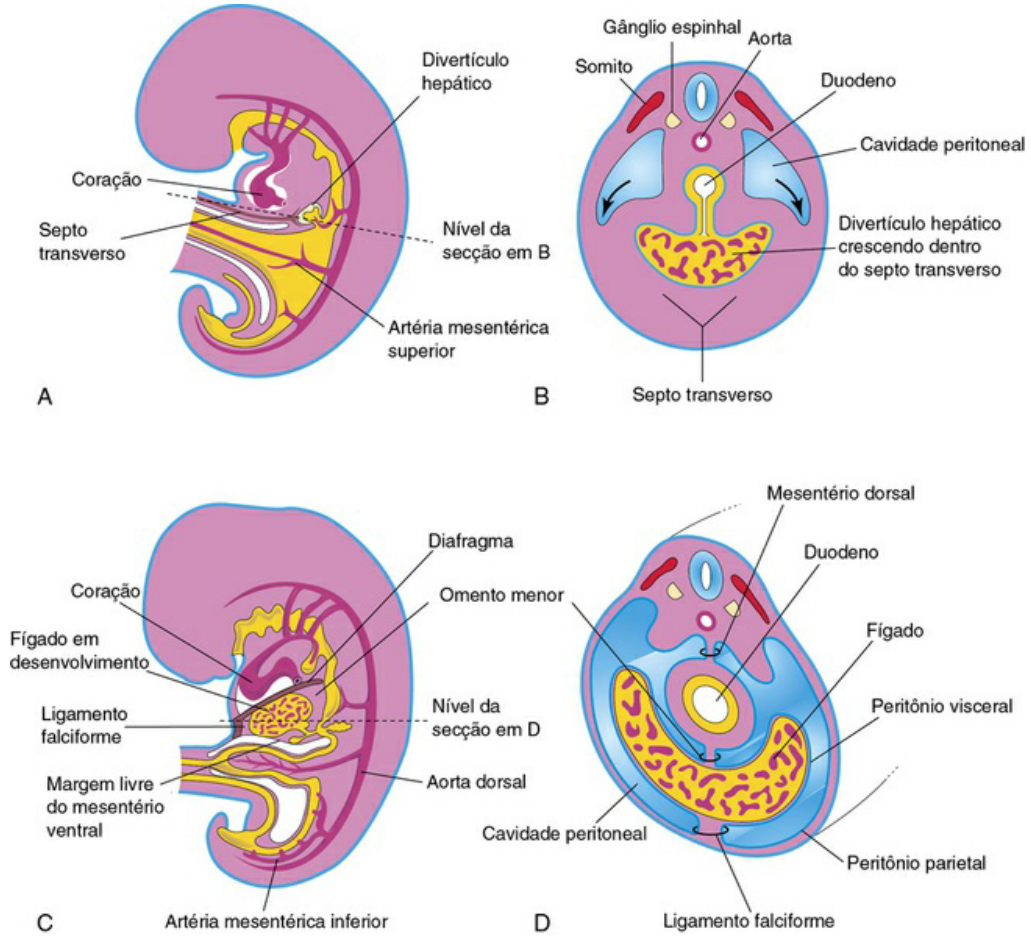


FIGURA 11-8 **A,** Secção mediana de um embrião de 4 semanas. **B,** Secção transversal do embrião mostrando a expansão da cavidade peritoneal (*setas*). **C,** Secção sagital de um embrião de 5 semanas. **D,** Secção transversal do embrião após a formação dos mesentérios ventral e dorsal.

O divertículo hepático se estende para o **septo transverso**, uma massa de mesoderma esplâncnico que separa as cavidades pericárdica e peritoneal. O septo forma o mesogástrio ventral nessa região. O divertículo hepático aumenta rapidamente de tamanho e se divide em duas partes enquanto cresce entre as camadas do **mesogástrio ventral,** ou o mesentério da porção dilatada do intestino anterior e do futuro estômago. (Fig. 11-5*A*).

A porção cranial maior do **divertículo hepático** é o primórdio do fígado (Fig. 11-8*A* e *C* e Fig. 11-10*A* e *B*); a porção caudal menor torna-se o primórdio da vesícula biliar. As células endodérmicas em proliferação dão origem a cordões entrelaçados de hepatócitos e ao epitélio que reveste a porção intra-hepática do sistema biliar. Os **cordões hepáticos** se anastomosam ao redor dos espaços revestidos por endotélio, os primórdios dos **sinusoides hepáticos**. *A sinalização do fator de crescimento endotelial vascular Flk-1 parece ser importante para a morfogênese inicial dos sinusoides hepáticos (sistema vascular primitivo).* Os tecidos fibroso e hematopoético e as células de Kupffer do fígado são derivadas do mesênquima no septo transverso.

O fígado cresce rapidamente da quinta até a décima semanas e preenche uma grande parte da cavidade abdominal superior (Fig. 11-8*C* e *D*). A quantidade de sangue oxigenado que flui da veia umbilical para o fígado determina o desenvolvimento e a segmentação funcional do fígado. Inicialmente, os lobos direito e esquerdo têm aproximadamente o mesmo tamanho, mas logo o direito se torna maior.

A **hematopoiese** (formação e desenvolvimento de vários tipos de células sanguíneas) começa no fígado durante a sexta semana, conferindo a ele um aspecto avermelhado brilhante. Por volta da nona semana, o fígado é responsável por aproximadamente 10% do peso total do feto. A **formação de bile** pelas células hepáticas começa durante a 12ª semana.

A pequena porção caudal do divertículo hepático torna-se a **vesícula biliar** e o pedúnculo do divertículo forma o **ducto cístico** (Fig. 11-5*C*). Inicialmente, o **sistema biliar extra-hepático** encontra-se obstruído por células

epiteliais, porém mais tarde se torna canalizado por causa da vacuolização resultante da degeneração dessas células.

O pedúnculo do divertículo que liga os ductos hepático e cístico ao duodeno se torna o **ducto biliar**. Inicialmente, esse ducto liga-se à face ventral da alça duodenal; entretanto, à medida que o duodeno cresce e gira, a entrada do ducto biliar é levada para a face dorsal do duodeno (Fig. 11-5*C* e *D*). A entrada da bile no duodeno através do ducto biliar após a 13ª semana confere uma cor verde-escura ao **mecônio** (conteúdo intestinal do feto).

Mesentério Ventral

O **mesentério ventral**, uma fina membrana de camada dupla (Fig. 11-8*C* e *D*), dá origem a:

- O **omento menor**, que vai do fígado à pequena curvatura do estômago (**ligamento hepatogástrico**) e do fígado ao duodeno (**ligamento hepatoduodenal**).
- O **ligamento falciforme**, que se estende do fígado à parede abdominal ventral.

A **veia umbilical** passa na margem livre do **ligamento falciforme** no seu caminho do cordão umbilical para o fígado. O mesentério ventral, derivado do mesogástrio, também forma o peritônio visceral do fígado. O fígado é coberto pelo peritônio, exceto pela **área descoberta**, que está em contato direto com o diafragma (Fig. 11-9).

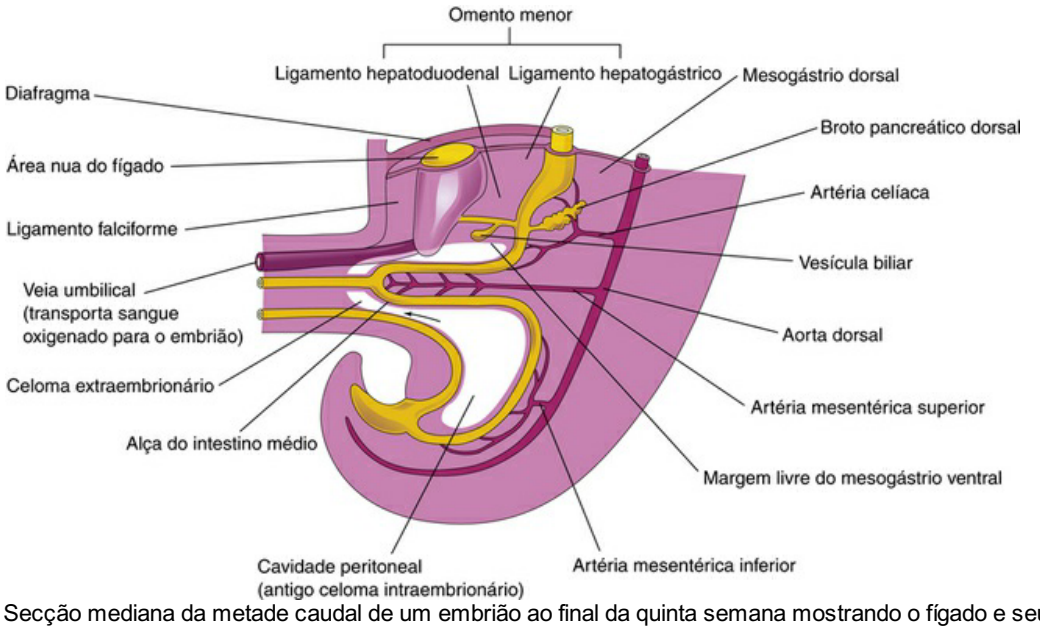


FIGURA 11-9 Secção mediana da metade caudal de um embrião ao final da quinta semana mostrando o fígado e seus ligamentos associados. **A** *seta* indica a comunicação da cavidade peritoneal com o celoma extraembrionário.

Anomalias do fígado

Pequenas variações na lobulação do fígado são comuns; entretanto, as anomalias congênitas do fígado são raras. Variações nos ductos hepáticos, no ducto biliar e no ducto cístico são comuns e clinicamente significativas. **Ductos hepáticos acessórios** podem estar presentes em aproximadamente 5% da população, e a percepção de sua possível presença é de importância cirúrgica (p. ex., no transplante de fígado). Os ductos acessórios são canais estreitos que passam do lobo direito do fígado para dentro da superfície anterior do corpo da vesícula biliar. Em alguns casos, o **ducto cístico** se abre para um ducto hepático acessório e não para o ducto hepático comum.

Atresia biliar extra-hepática

Esta é a anomalia congênita mais grave do sistema biliar extra-hepático, e ocorre em um a cada 5.000 a 20.000 nascidos vivos. A forma mais comum de atresia biliar extra-hepática (presente em 85% dos casos) é a **obliteração dos ductos** biliares na ou sobre a **porta hepática**, uma profunda fissura transversal na superfície visceral do fígado.

Especulações anteriores de que existe uma falha da canalização dos ductos biliares pode não ser verdade. A atresia biliar (ausência de uma abertura normal) dos ductos biliares principais pode resultar de uma falha do

processo de remodelação no hilo hepático ou de infecções ou reações imunológicas durante o desenvolvimento fetal tardio.

A icterícia ocorre logo após o nascimento e as fezes são acólicas (cor de argila), e a urina de cor escura. A atresia biliar pode ser atenuada cirurgicamente na maioria dos pacientes, mas em mais de 70% dos indivíduos tratados, a doença continua a progredir.

A agenesia da vesícula biliar raramente ocorre e geralmente está associada à ausência do ducto cístico.

Desenvolvimento do Pâncreas

O pâncreas se desenvolve entre as camadas do mesentério a partir dos **brotos pancreáticos** dorsal e ventral de células endodérmicas, que surgem da porção caudal do intestino anterior (Fig. 11-10*A* e *B*, e também Fig. 11-9). A maior parte do pâncreas deriva do **broto pancreático dorsal** maior, que aparece primeiro e se desenvolve a uma pequena distância cranial ao broto ventral.

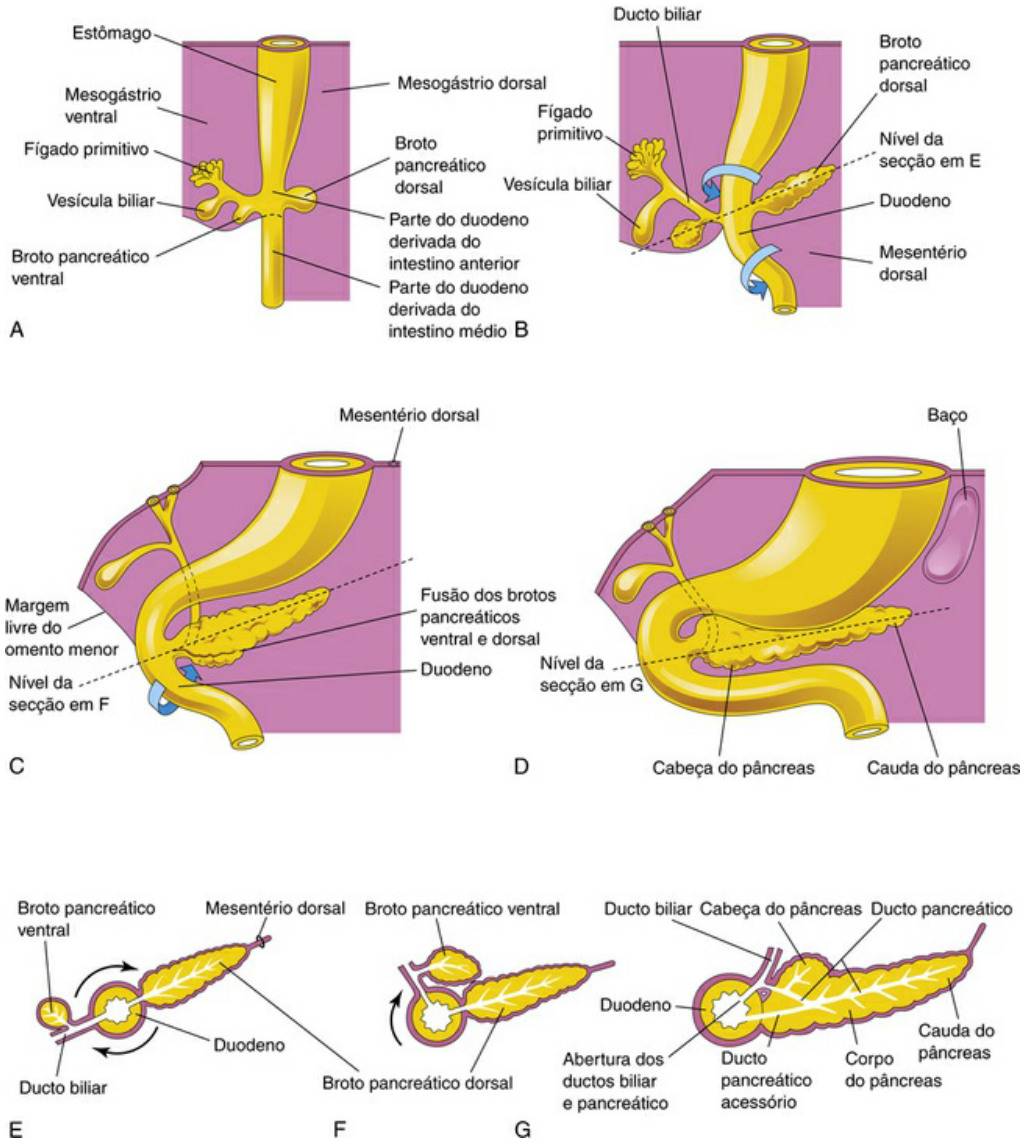


FIGURA 11-10 **A-D,** Estágios sucessivos no desenvolvimento do pâncreas da quinta até a oitava semanas. **E-G,** Esquemas de secções transversais do duodeno e do pâncreas em desenvolvimento. O crescimento e a rotação *(setas)* do duodeno trazem o broto pancreático ventral em direção ao broto dorsal, e os dois brotos se fundem posteriormente.

O **broto pancreático ventral** menor desenvolve-se próximo à entrada do ducto biliar no duodeno e cresce entre as camadas do mesentério ventral. À medida que o duodeno gira para a direita e assume a forma de um "C", o broto é carregado dorsalmente com o ducto biliar (Fig. 11-10*C-G*). Logo,este se posiciona posteriormente ao broto pancreático dorsal e depois se funde com ele. O broto pancreático ventral forma o **processo uncinado** e parte da **cabeça do pâncreas**.

Com a rotação do estômago, duodeno e mesentério ventral, o pâncreas acaba se posicionando ao longo da parede abdominal dorsal (em uma posição retroperitoneal). À medida que os brotos pancreáticos se fundem, seus ductos se anastomosam, ou se abrem dentro um do outro (Fig. 11-10*C*). O **ducto pancreático** se forma a partir do ducto do broto ventral e da parte distal do ducto do broto dorsal (Fig. 11-10*G*). A parte proximal do ducto do broto dorsal em geral persiste como um **ducto pancreático acessório** que se abre na **papila duodenal menor**, localizada aproximadamente 2 cm cranial ao ducto principal (Fig. 11-10*G*). Os dois ductos frequentemente se comunicam um com o outro. Em aproximadamente 9% das pessoas, os ductos pancreáticos não se fundem, resultando em dois ductos.

Estudos moleculares mostram que o pâncreas ventral se desenvolve a partir de uma população de células bipotenciais na região ventral do duodeno no qual o fator de transcrição PDX1 é expresso. Um mecanismo padrão envolvendo o FGF-2, que é secretado pelo coração em desenvolvimento, parece desempenhar um papel. A formação do broto pancreático dorsal depende da secreção de activina e de FGF-2 que bloqueiam a expressão do Shh no endoderma associado.

Histogênese do Pâncreas

O **parênquima** (tecido celular básico) do pâncreas é derivado do endoderma dos brotos pancreáticos que forma uma rede de túbulos. No início do período fetal, os **ácinos pancreáticos** (porções secretoras de uma glândula acinosa) começam a se desenvolver a partir de aglomerados de células ao redor das extremidades desses túbulos (**ductos pancreáticos primitivos**). As **ilhotas pancreáticas** se desenvolvem a partir de grupos de células que se separam dos túbulos e se localizam entre os ácinos.

Estudos recentes mostram que a quimiocina, fator derivado de célula do estroma 1 (SDF-1), expressa no mesênquima, controla a formação e a ramificação dos túbulos. A expressão do fator de transcrição neurogenina 3 é necessária para a diferenciação das células endócrinas da ilhota pancreática.

A **secreção de insulina** começa durante o período fetal inicial (10ª semana). As células contendo glucagon e somatostatina se desenvolvem antes da diferenciação das **células beta secretoras de insulina**. O glucagon foi detectado no plasma fetal com 15 semanas.

A bainha de tecido conjuntivo e os septos interlobulares do pâncreas se desenvolvem a partir do mesênquima esplâncnico circundante. Quando há **diabetes mellitus materno**, as células beta que secretam insulina no pâncreas fetal estão cronicamente expostas a altos níveis de glicose. Como resultado, essas células sofrem hipertrofia para aumentar a taxa de secreção de insulina.

Pâncreas ectópico

O **pâncreas ectópico** (tecido pancreático ectópico) está localizado separado do pâncreas. O tecido pode se localizar na mucosa do estômago, no duodeno proximal, no jejuno, no antro pilórico e no divertículo ileal (de Meckel). Esse defeito geralmente é assintomático e é descoberto incidentalmente (p. ex., por tomografia computadorizada); entretanto, ele pode se apresentar com sintomas gastrointestinais, obstrução, sangramento ou até mesmo câncer.

Pâncreas anular

Apesar de o pâncreas anular ser raro, o defeito justifica a descrição porque ele pode causar obstrução duodenal (Fig. 11-11*C*). A parte anular do pâncreas, semelhante a um anel, consiste em uma fina e achatada banda de tecido pancreático que envolve o duodeno descendente ou a sua segunda porção. Um pâncreas anular pode causar obstrução do duodeno. Bebês apresentam sintomas de obstrução intestinal completa ou parcial.

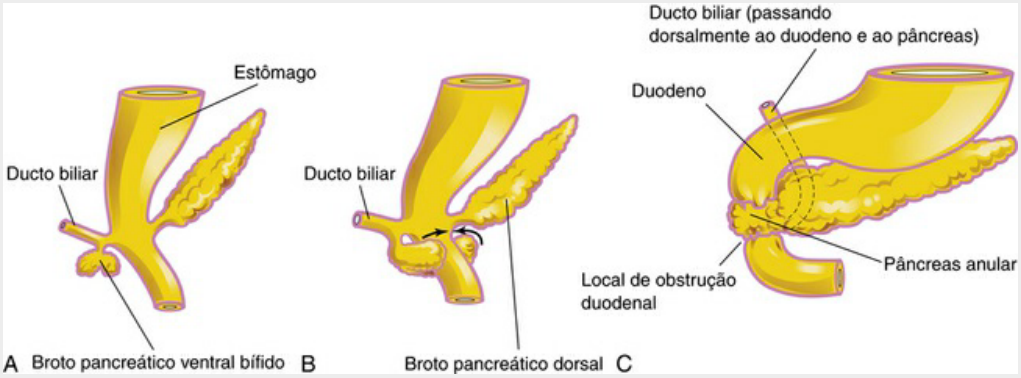


FIGURA 11-11 **A** e **B** mostram a provável base embriológica de um pâncreas anular. **C,** Um pâncreas anular circundando o duodeno. Essa anomalia congênita produz obstrução completa (atresia) ou obstrução parcial (estenose) do duodeno.

A obstrução do duodeno se desenvolve caso ocorra inflamação (**pancreatite**) no pâncreas anular. O defeito pode estar associado à síndrome de Down, má rotação intestinal e defeitos cardíacos. Mulheres são afetadas com maior frequência do que homens. Um pâncreas anular provavelmente resulta do crescimento de um broto pancreático ventral bífido ao redor do duodeno (Fig. 11-11*A* a *C*). As porções do broto ventral bífido então se fundem com o broto dorsal, formando um anel pancreático. A intervenção cirúrgica pode ser necessária para o manejo dessa condição.

Desenvolvimento do Baço

O **baço** é derivado de uma massa de células mesenquimais localizadas entre as camadas do **mesogástrio dorsal** (Fig. 11-12*A* e *B*). O baço, um órgão linfático vascular, começa a se desenvolver durante a quinta semana, mas não adquire seu formato característico até o início do período fetal.

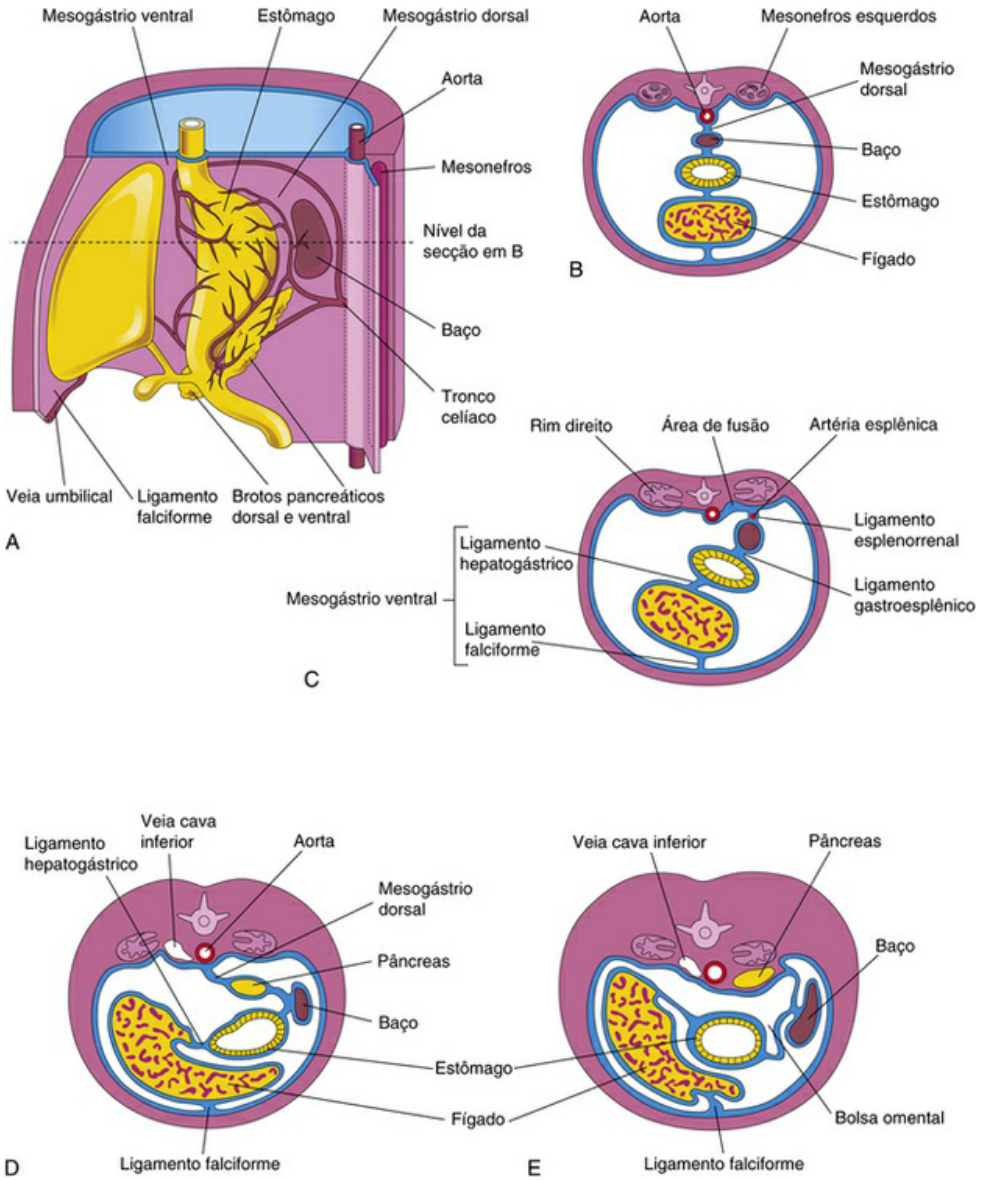


FIGURA 11-12 **A,** Lado esquerdo do estômago e estruturas associadas ao final da quinta semana. Note que o pâncreas, o baço e o tronco celíaco estão entre as camadas do mesogástrio dorsal. **B,** Secção transversal de fígado, estômago e baço ao nível mostrado em **A**, ilustrando a relação dessas estruturas com os mesentérios ventral e dorsal. **C,** Secção transversal de um feto mostrando a fusão do mesogástrio com o peritônio na parede abdominal posterior. **D** e **E,** Secções similares mostrando o movimento do fígado para a direita e a rotação do estômago. Observe a fusão do mesogástrio dorsal com a parede abdominal dorsal. Como resultado, o pâncreas assume uma posição retroperitoneal.

Experimentos de determinação gênica mostram que a capsulina, um fator de transcrição hélice-alça-hélice básico e os genes homeobox NKx2-5, Hox11 e Bapx1 regulam o desenvolvimento do baço.

O baço fetal é lobulado, mas os lóbulos normalmente desaparecem antes do nascimento. As depressões na margem superior do baço do adulto são remanescentes de sulcos que separavam os lóbulos fetais. À medida que o estômago gira, a superfície esquerda do mesogástrio se funde com o peritônio sobre o rim esquerdo. Essa fusão explica a fixação dorsal do **ligamento esplenorrenal** e porque a **artéria esplênica** do adulto, o maior ramo do **tronco celíaco**, segue um curso tortuoso posterior à bolsa omental e anterior ao rim esquerdo (Fig. 11-12*C*).

As células mesenquimais no baço primitivo diferenciam-se para formar a cápsula, a estrutura de tecido conjuntivo e o parênquima do baço. O baço funciona como um **centro hematopoético** até a vida fetal tardia; entretanto, ele retém o seu potencial para a formação de células sanguíneas mesmo durante a vida adulta.

Baços acessórios

Uma ou mais pequenas massas esplênicas (com cerca de 1 cm de diâmetro) de tecido esplênico totalmente funcional podem existir além do corpo principal do baço, em uma das dobras peritoneais, geralmente próximo ao hilo do baço, na cauda do pâncreas ou dentro do ligamento gastroesplênico (Fig. 11-10*D*). Em **poliesplenia**, vários pequenos baços acessórios podem estar presentes em uma criança sem o corpo principal do baço. Embora os vários baços sejam de tecido funcional, a função imune da criança ainda pode estar

comprometida, resultando em uma suscetibilidade aumentada à infecção. O baço acessório ocorre em aproximadamente 10% das pessoas.

Intestino médio

Os derivados do intestino médio são:

- O intestino delgado, incluindo o duodeno distal à abertura do ducto biliar.
- O ceco, o apêndice, o colo ascendente e a metade direita a dois terços do colo transverso.

Esses derivados são supridos pela **artéria mesentérica superior** (Figs. 11-1 e 11-9).

Herniação da Alça do Intestino Médio

À medida que o intestino médio se alonga, ele forma uma alça intestinal ventral em forma de U, a **alça do intestino médio**, que se projeta para dentro dos remanescentes do **celoma extraembrionário** na parte proximal do **cordão umbilical** (Fig. 11-13*A*). A alça é uma **herniação umbilical fisiológica** que ocorre no início da sexta semana (Fig. 11-14*A* e Fig. 11-13*A* e *B*). A alça se comunica com a **vesícula umbilical** (saco vitelínico) através do estreito **ducto onfaloentérico** até a 10ª semana.

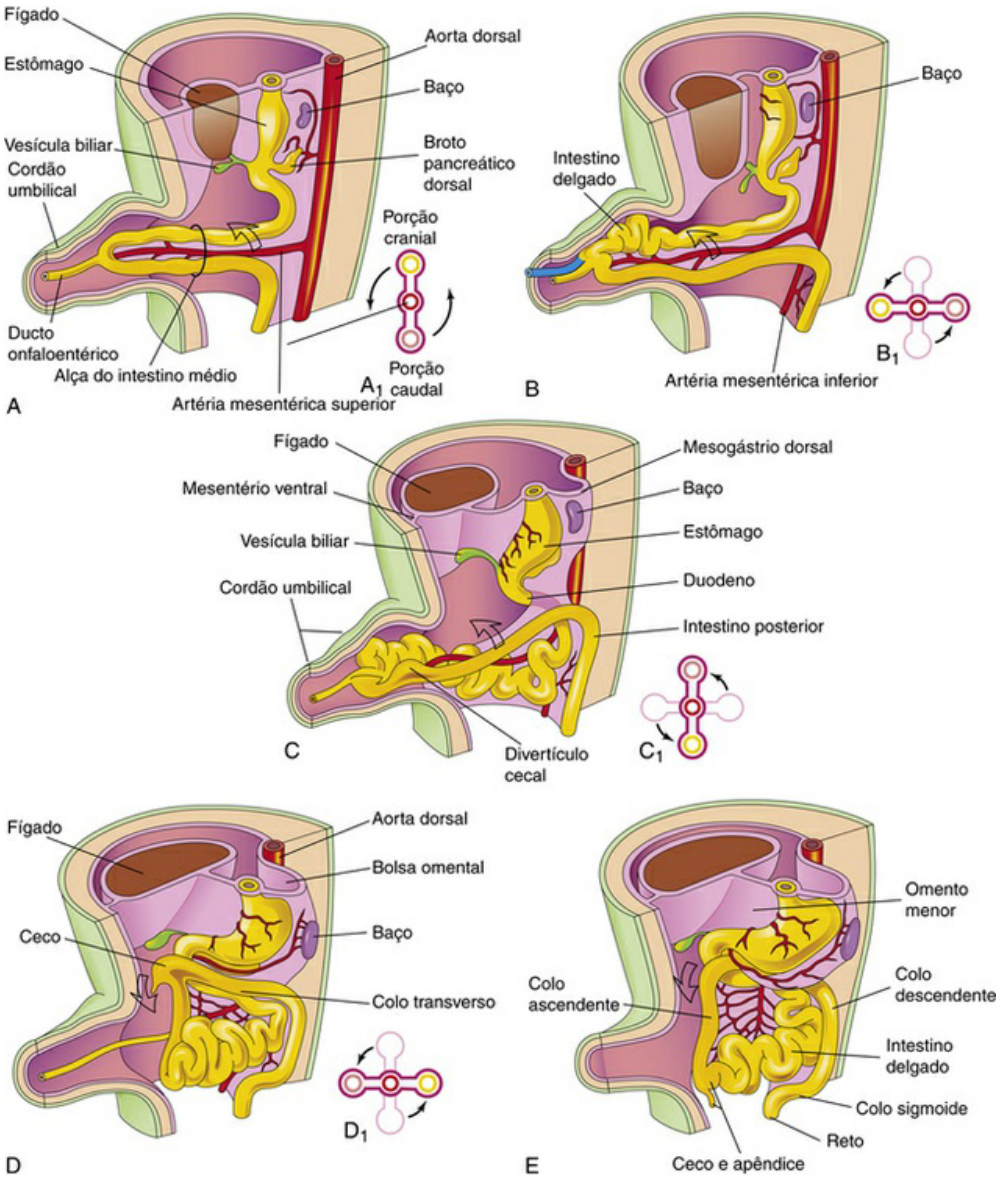


FIGURA 11-13 Ilustrações da herniação e da rotação da alça do intestino médio. **A,** Início da sexta semana. **A_1**, Secção transversal através da alça do intestino médio, ilustrando a relação inicial das porções da alça do intestino médio com a artéria mesentérica superior. Observe que a alça do intestino médio está posicionada na parte proximal do cordão umbilical. **B,** Fase posterior mostrando o início da rotação do intestino médio. **B_1**, Ilustração da rotação de 90° em sentido anti-horário que leva a porção cranial do intestino médio para a direita. **C,** Por volta de 10 semanas, mostrando os intestinos retornando ao abdome. **C_1**, Ilustração de uma rotação adicional de 90°. **D,** Por volta de 11 semanas, mostrando a localização das vísceras após a retração do intestino. **D_1**, Ilustrações de uma rotação adicional de 90° das vísceras, totalizando 270°. **E,** Fase posterior do período fetal, mostrando a rotação do ceco para sua posição normal no quadrante inferior direito do abdome.

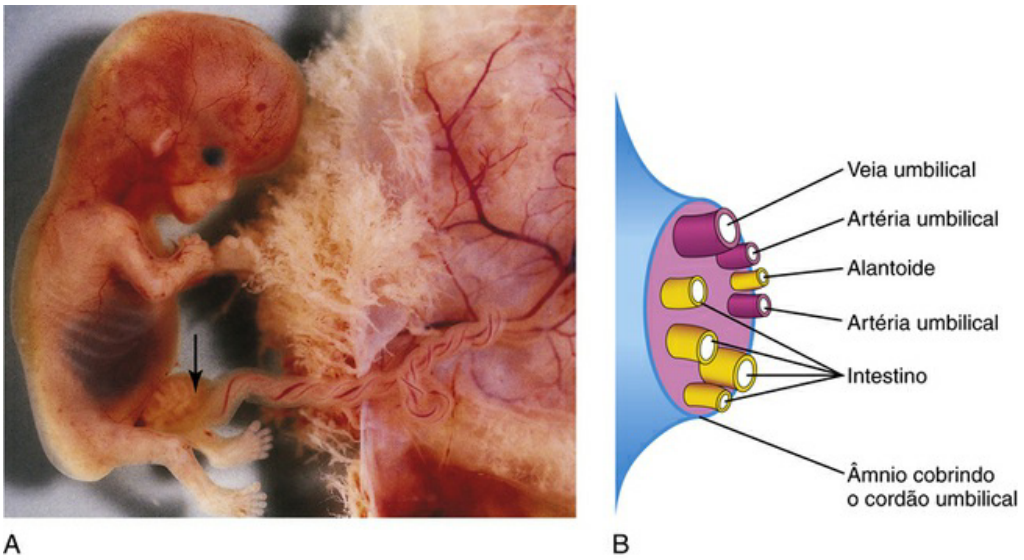


FIGURA 11-14 **A,** Hérnia fisiológica em um feto de aproximadamente 58 dias (ligado à sua placenta). Observe o intestino herniado *(seta)* na porção proximal do cordão umbilical. **B,** Ilustração esquemática mostrando as estruturas na parte distal do cordão umbilical.

A herniação ocorre porque não há espaço suficiente na cavidade abdominal para o intestino médio em rápido crescimento. A escassez de espaço é causada principalmente pelo fígado relativamente volumoso e pelos rins. A alça do intestino médio possui uma porção cranial (proximal) e uma caudal (distal) e é suspensa a partir da parede abdominal dorsal por um mesentério alongado, o **mesogástrio dorsal** (Fig. 11-13*A*).

O **ducto onfaloentérico** está ligado ao ápice da alça do intestino médio onde as duas porções se juntam (Fig. 11-13*A*). A porção cranial cresce rapidamente e forma as **alças do intestino delgado** (Fig. 11-13*B*), mas a porção caudal sofre poucas mudanças exceto pelo desenvolvimento da **dilatação cecal** (divertículo), que é o primórdio do ceco e do apêndice (Fig. 11-13*C*).

Rotação da Alça do Intestino Médio

Enquanto a alça do intestino médio está no cordão umbilical, ela gira 90° no sentido anti-horário ao redor do eixo da **artéria mesentérica superior** (Fig. 11-13*B* e *C*). Essa rotação traz a **porção cranial** (intestino delgado) da alça para a direita e a **porção caudal** (intestino grosso) para a esquerda. Durante a rotação, a porção cranial se alonga e forma as **alças intestinais** (p. ex., o jejuno e o íleo primitivos).

Retração das Alças Intestinais

Durante a 10ª semana, os intestinos retornam ao abdome; isto é, ocorre a **redução da hérnia do intestino médio** (Fig. 11-13*C* e *D*). Não se sabe o que faz com que o intestino retorne; entretanto, o alargamento da cavidade abdominal e a relativa diminuição no tamanho do fígado e dos rins são fatores importantes. O intestino delgado (formado a partir da porção cranial) retorna primeiro, passando posteriormente à artéria mesentérica superior, e ocupa a parte central do abdome.

Quando o intestino grosso retorna, ele sofre uma rotação adicional de 180° no sentido anti-horário (Fig. 11-13C_1 e D_1). O colo descendente e o colo sigmoide se movem para o lado direito do abdome. O colo ascendente torna-se reconhecível com o alongamento da parede abdominal posterior (Fig. 11-13*E*).

Fixação dos Intestinos

A rotação do estômago e do duodeno faz com o duodeno e o pâncreas se posicionem à direita. O colo aumentado pressiona o duodeno e o pâncreas contra a parede abdominal posterior. Como resultado, a maior parte do **mesentério duodenal** é absorvida (Fig. 11-15*C*, *D* e *F*). Consequentemente, o duodeno, exceto a sua primeira parte (derivada do intestino anterior), não possui nenhum mesentério e encontra-se retroperitonialmente (externo ou posterior ao peritônio). Da mesma forma, a cabeça do pâncreas torna-se retroperitoneal.

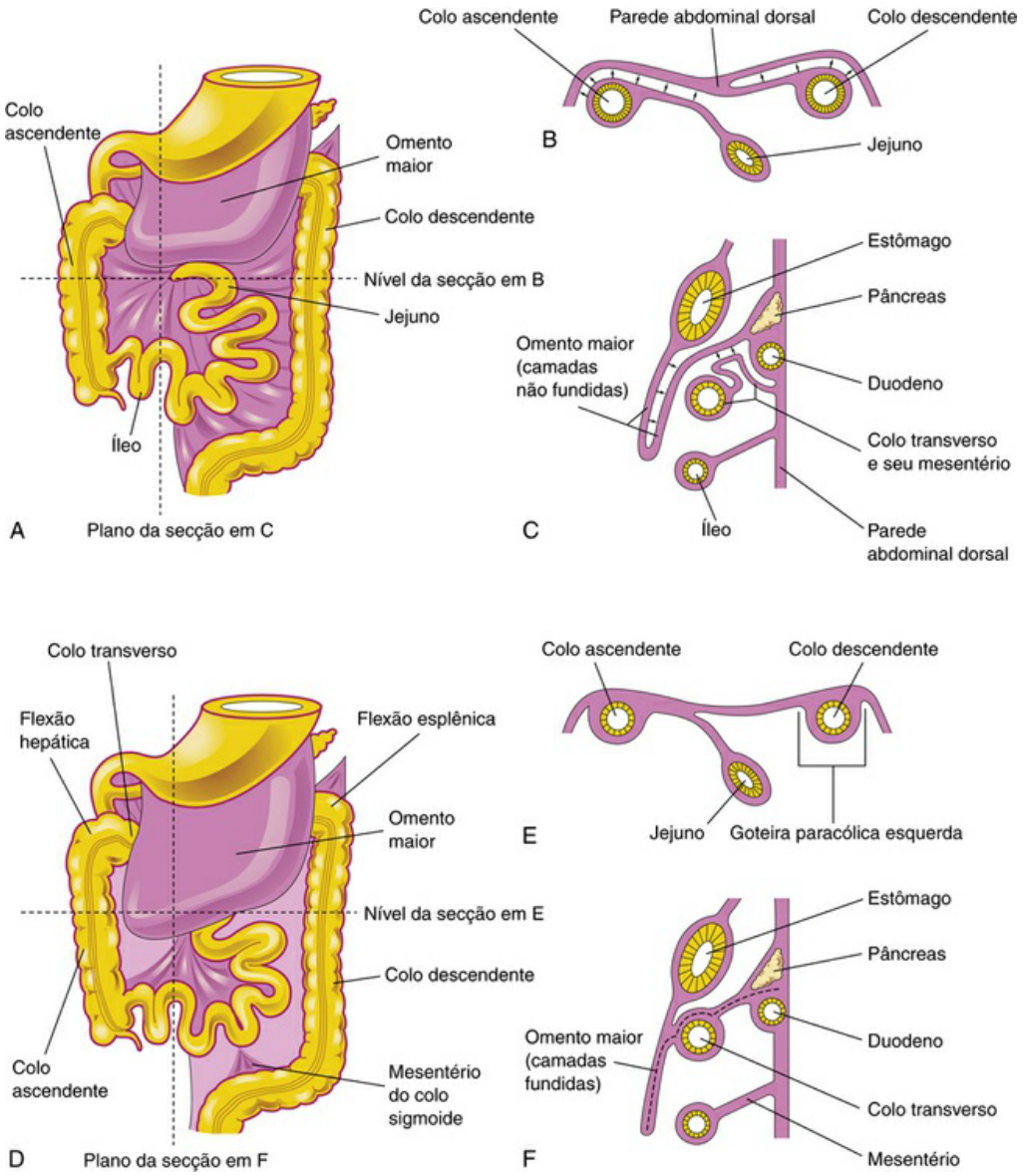


FIGURA 11-15 Ilustração mostrando os mesentérios e a fixação do intestino. **A,** Vista ventral dos intestinos antes da sua fixação. **B,** Secção transversal ao nível mostrado em **A.** As *setas* indicam áreas de fusão subsequente. **C,** Secção sagital no plano mostrado em **A,** ilustrando o omento maior pendendo sobre o colo transverso. As *setas* indicam áreas de fusão subsequente. **D,** Vista ventral dos intestinos após a sua fixação. **E,** Secção transversal ao nível mostrado em **D** após o desaparecimento do mesentério do colo ascendente e descendente. **F,** Secção sagital no plano mostrado em **D,** ilustrando a fusão do omento maior com o mesentério do colo transverso e a fusão das camadas do omento maior.

A ligação do mesentério dorsal à parede abdominal posterior é bastante modificada após o retorno dos intestinos à cavidade peritoneal. Primeiramente, o mesentério dorsal localiza-se no plano mediano. À medida que os intestinos aumentam, se alongam e assumem as suas posições finais, seus mesentérios são pressionados contra a parede abdominal posterior. O mesentério do colo ascendente se funde com o peritônio parietal nessa parede e desaparece; consequentemente, o colo ascendente também se torna retroperitoneal (Fig. 11-15*B* e *E*).

Os outros derivados da alça do intestino médio (p. ex., jejuno e íleo) retêm seus mesentérios. Primeiramente, o mesentério é fixado ao plano mediano da parede abdominal posterior (Fig. 11-13*B* e *C*). Após o desaparecimento do mesentério do colo ascendente, o mesentério em forma de leque do intestino delgado adquire uma nova linha de fixação que passa da junção duodenojejunal inferolateralmente à junção ileocecal.

Ceco e Apêndice

O primórdio do ceco e do apêndice, a **dilatação cecal** (divertículo), aparece na sexta semana como uma elevação na margem antimesentérica do ramo caudal da alça do intestino médio (Fig. 11-16*A* a *C* e Fig. 11-13*C* e *E*). O ápice do divertículo cecal não cresce tão rapidamente quanto o restante dele; consequentemente, o **apêndice**, inicialmente, é uma pequena bolsa ou saco abrindo do ceco (Fig. 11-16*B*). O apêndice aumenta rapidamente em comprimento, de modo que ao nascimento é um tubo relativamente longo surgindo da extremidade distal do

ceco (Fig. 11-16*D* e *E*). Após o nascimento, o crescimento desigual das paredes do ceco faz com que o apêndice posicione-se em seu lado medial.

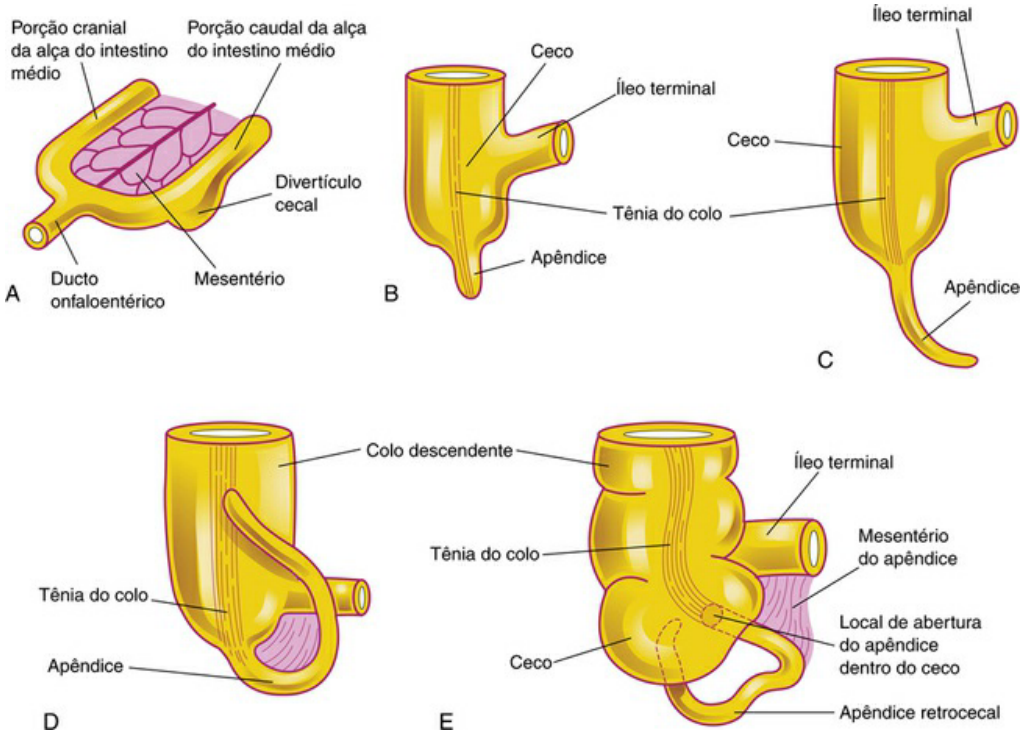


FIGURA 11-16 Fases sucessivas no desenvolvimento do ceco e do apêndice. **A,** Embrião de 6 semanas. **B,** Embrião de 8 semanas. **C,** Feto de 12 semanas. **D,** Recém-nascido. Observe que o apêndice é relativamente longo e é contínuo com o ápice do ceco. **E,** Criança. Observe que a abertura do apêndice está no lado medial do ceco. Em aproximadamente 64% das pessoas, o apêndice está localizado posteriormente ao ceco (retrocecal). A tênia é uma banda espessada de músculo longitudinal na parede do colo.

Há variações na posição do apêndice. À medida que o colo ascendente se alonga, o apêndice pode passar posteriormente ao ceco (**apêndice retrocecal**) ou colo (**apêndice retrocólico**). Ele também pode descer ao longo do bordo da pelve (**apêndice pélvico**). Em aproximadamente 64% das pessoas, o apêndice está localizado em posição **retrocecal** (Fig. 11-16*E*).

Onfalocele congÊnita

A **onfalocele congênita** é uma anomalia congênita que resulta na persistência da **herniação do conteúdo abdominal** na parte proximal do cordão umbilical (Figs. 11-17 e 11-18). A herniação do intestino no cordão ocorre em aproximadamente um em 5.000 nascimentos, e a herniação do fígado e dos intestinos ocorre em aproximadamente um em 10.000 nascimentos. Até 50% dos casos estão associados a anormalidades cromossômicas. A cavidade abdominal é proporcionalmente pequena quando uma onfalocele está presente porque faltou o estímulo para o seu crescimento.

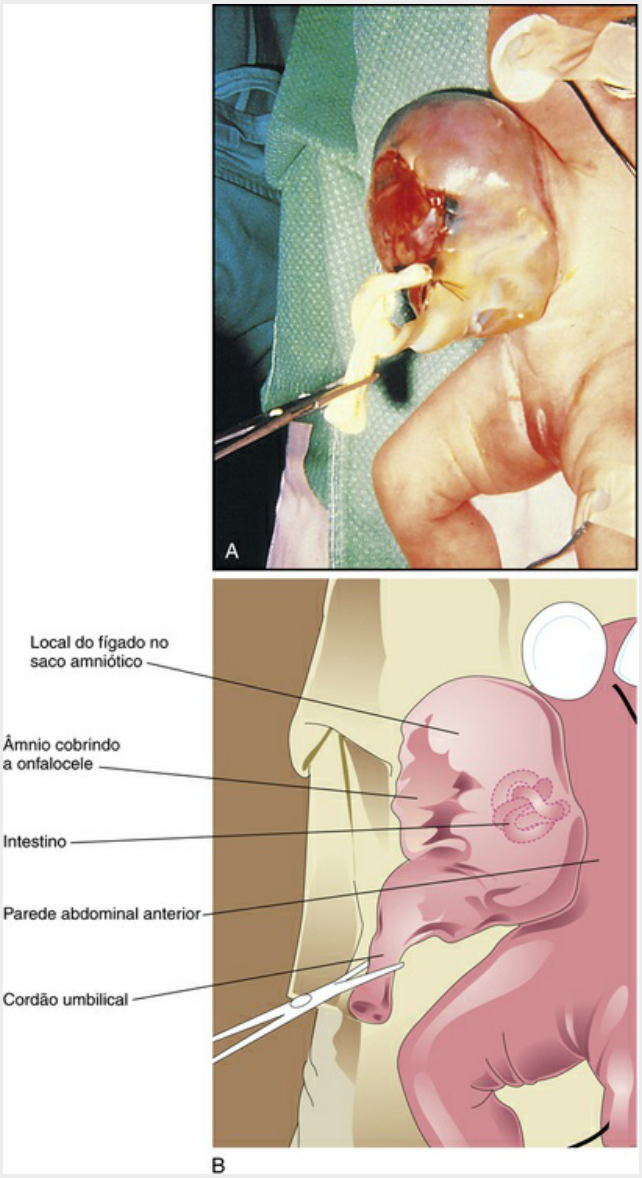


FIGURA 11-17 **A,** Um recém-nascido com uma grande onfalocele. **B,** Desenho de um neonato com uma onfalocele resultante de um defeito mediano dos músculos abdominais, fáscia e pele próxima do umbigo. Esse defeito resultou na herniação das estruturas intra-abdominais (fígado e intestino) para a extremidade proximal do cordão umbilical. A onfalocele está coberta por uma membrana composta de peritônio e âmnio.

FIGURA 11-18 Ultrassonografia do abdome de um feto mostrando uma grande onfalocele. Observe que o fígado *(F)* está se projetando (herniando) do abdome *(asterisco)*. Observe, também, o estômago *(E)*.

É necessário o reparo cirúrgico da onfalocele. Onfaloceles menores podem ser tratadas com o fechamento primário. Uma redução estadiada com frequência é planejada se a desproporção víscero-abdominal for grande. Crianças com grandes onfaloceles também podem sofrer de hipoplasia pulmonar e torácica (subdesenvolvimento).

A cobertura do saco hernial é o peritônio e o âmnio. A onfalocele resulta do crescimento prejudicado dos componentes mesodérmico (músculo) e ectodérmico (pele) da parede abdominal. Como a formação do compartimento abdominal ocorre durante a gastrulação, uma falha crítica de crescimento, neste momento, está muitas vezes associada a outras anomalias congênitas envolvendo os sistemas cardiovascular e urogenital.

Hérnia umbilical

Quando os intestinos retornam à cavidade abdominal durante a 10ª semana e posteriormente se herniam novamente através de um umbigo fechado de maneira imperfeita, forma-se uma hérnia umbilical. Esse tipo comum de hérnia difere de uma onfalocele. Em hérnias umbilicais, a massa protrusa (que geralmente consiste em uma parte do grande omento e do intestino delgado) é coberta por tecido subcutâneo e pele.

Geralmente, a hérnia não atinge o seu tamanho máximo até o final do período neonatal (28 dias). Em geral, varia de 1 a 5 cm de diâmetro. O defeito por meio do qual a hérnia ocorre está na linha alba (uma banda fibrosa na linha média da parede abdominal anterior entre os músculos retos). A hérnia se protrai durante o choro, esforço ou tosse e pode ser facilmente reduzida através do anel fibroso do umbigo. Normalmente, a cirurgia não é realizada, a menos que a hérnia persista até os 3 a 5 anos de idade.

Gastrosquise

A **gastrosquise**, um defeito congênito da parede abdominal (prevalência de um em 2.000) (Fig. 11-19), resulta de um defeito lateral ao plano mediano da parede abdominal. O defeito linear permite a extrusão das vísceras abdominal sem envolver o cordão umbilical. As vísceras se protraem na cavidade amniótica e são banhadas pelo líquido amniótico. O termo *gastrosquise*, que significa, literalmente, "estômago dividido ou aberto", é um equívoco, pois é a parede abdominal anterior, não o estômago, que está dividida.

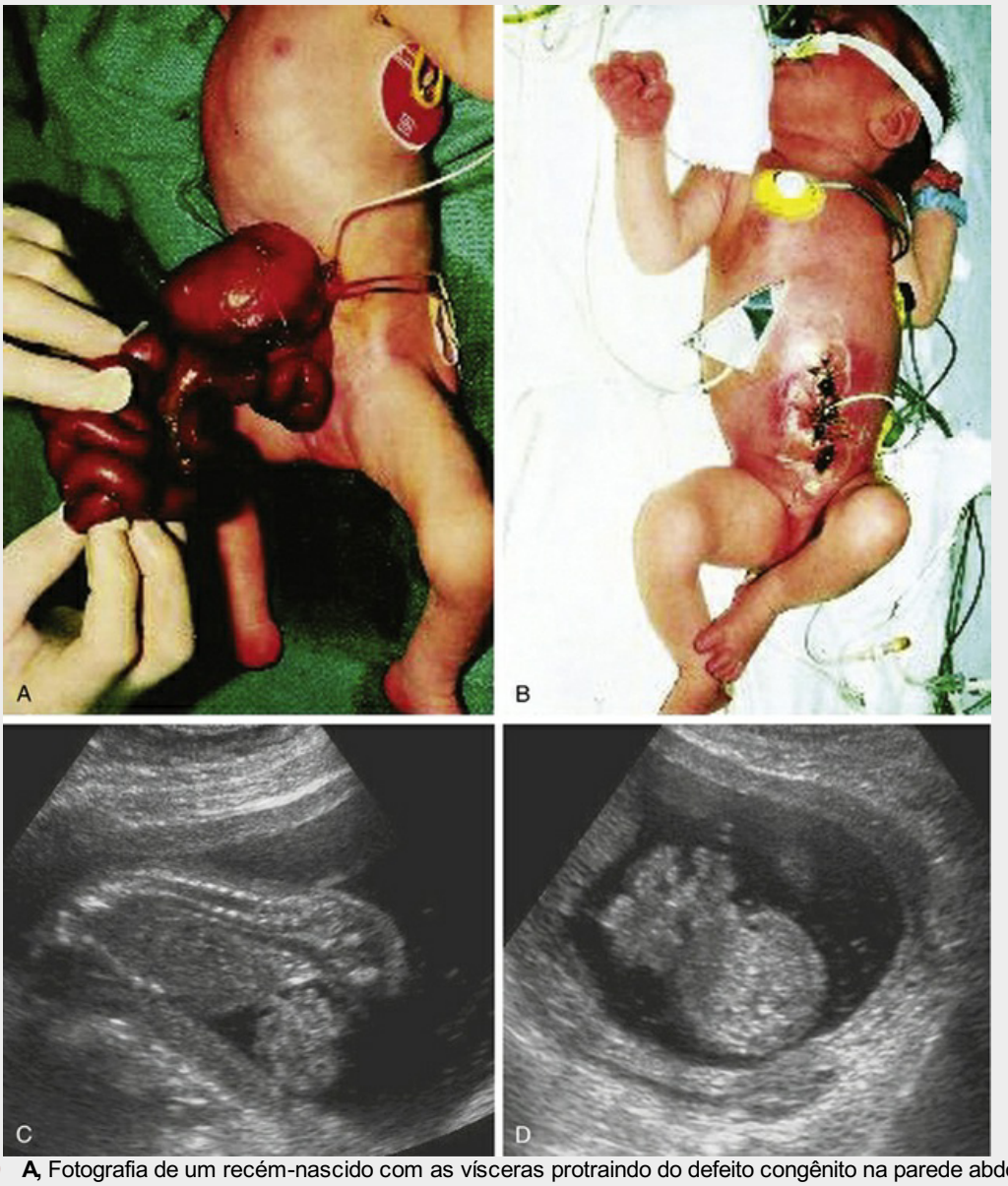


FIGURA 11-19 **A,** Fotografia de um recém-nascido com as vísceras protraindo do defeito congênito na parede abdominal anterior (gastrosquise). O defeito tinha de 2 a 4 cm de comprimento e envolvia todas as camadas da parede abdominal. **B,** Fotografia do recém-nascido após as vísceras terem retornado ao abdome e o defeito ter sido fechado cirurgicamente. **C** e **D,** Ultrassonografias sagital *(C)* e axial *(D)* de um feto de 18 semanas com gastrosquise. As alças intestinais podem ser vistas no líquido amniótico anterior ao feto.

Esse defeito ocorre geralmente no lado direito, lateral ao umbigo; é mais comum em homens do que em mulheres. A causa exata da gastrosquise é incerta, mas foram propostas várias sugestões, como a lesão isquêmica da parede abdominal anterior; a ausência da artéria onfalomesentérica direita; a ruptura da parede abdominal; a debilidade da parede causada por involução anormal da veia umbilical direita; e, talvez, a ruptura de uma onfalocele (herniação de vísceras dentro da base do cordão umbilical) antes que os lados da parede abdominal anterior tenham se fechado.

Anomalias do intestino médio

Defeitos congênitos dos intestinos são comuns; a maioria deles é composta de defeitos de rotação do intestino ou **má rotação do intestino**, que resulta da rotação e/ou fixação incompleta do intestino. A **não rotação do intestino médio** ocorre quando o intestino não gira à medida que ele volta à cavidade abdominal. Como resultado, a porção caudal da alça do intestino médio retorna para o abdome primeiro, o intestino delgado encontra-se no lado direito do abdome e todo o intestino grosso se encontra do lado esquerdo (Fig. 11-20*A*). A rotação usual de 270° em sentido anti-horário não é completada, e o ceco e o apêndice ficam imediatamente inferiores ao piloro do estômago, uma condição conhecida como **ceco e apêndice sub-hepáticos** (Fig. 11-20*D*). O ceco encontra-se fixado à parede abdominal posterolateral por bandas peritoneais que passam sobre o duodeno (Fig. 11-20*B*). Essas bandas peritoneais e o vólvulo (torção) do intestino causam

atresia intestinal (obstrução duodenal). Esse tipo de má rotação resulta de falha da alça do intestino médio em completar os 90° finais de rotação (Fig. 11-13*D*). Apenas duas porções do intestino estão ligadas à parede abdominal posterior, o duodeno e o colo proximal. Esse intestino inadequadamente posicionado e incompletamente fixado pode levar a uma torção do intestino médio ou **vólvulo do intestino médio** (Fig. 11-20*F*). O intestino delgado fica suspenso por um pedúnculo estreito que contém a artéria e a veia mesentéricas superiores.

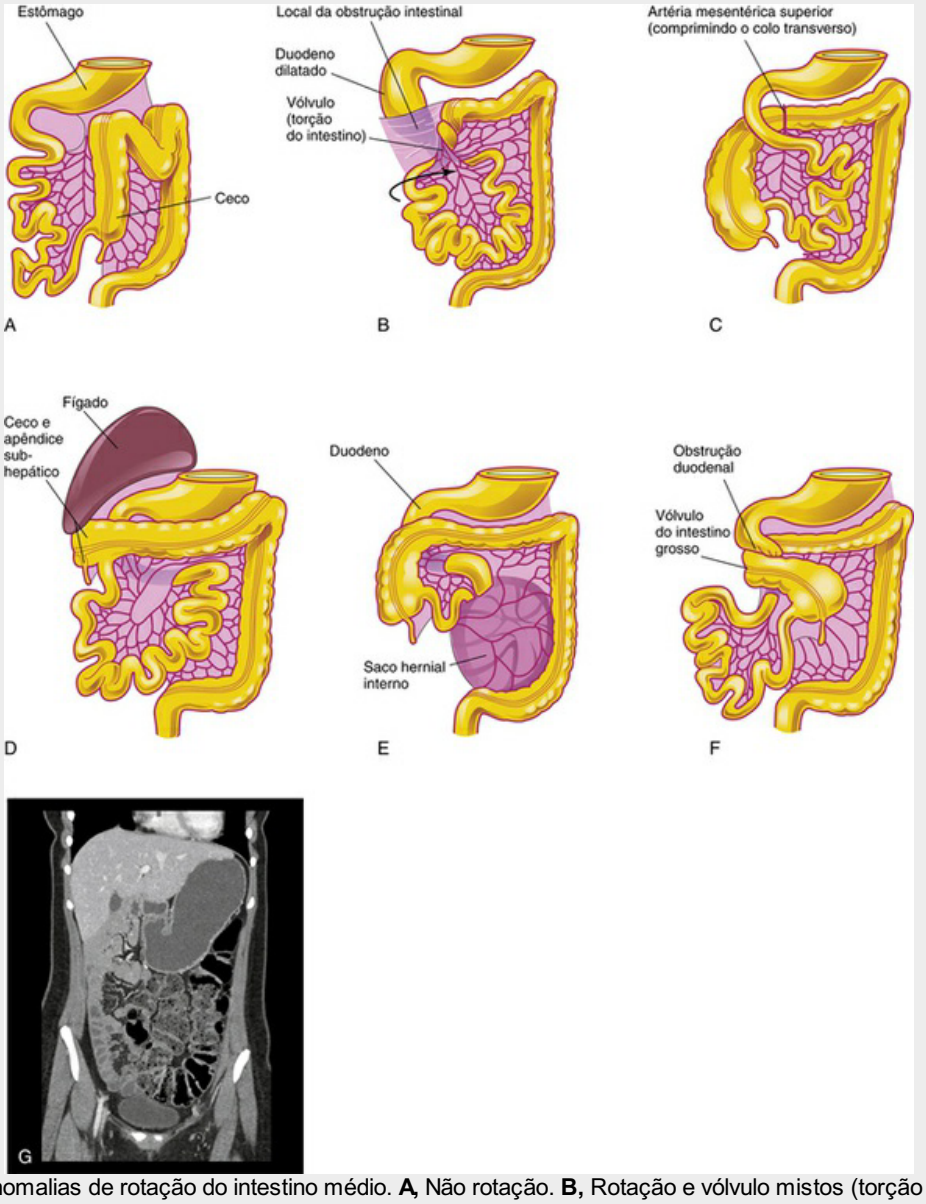


FIGURA 11-20 Anomalias de rotação do intestino médio. **A,** Não rotação. **B,** Rotação e vólvulo mistos (torção do intestino); as *setas* indicam a torção do intestino. **C,** Rotação invertida. **D,** Ceco e apêndice sub-hepáticos (abaixo do fígado). **E,** Hérnia interna. **F,** Vólvulo do intestino médio. **G,** Imagem enterográfica de tomografia computadorizada da não rotação em um paciente adolescente com dor abdominal crônica. O intestino grosso apresenta-se completamente no lado esquerdo do abdome (preenchido por fezes). O intestino delgado (preenchido por líquido) é visto à direita.

Quando o vólvulo do intestino médio ocorre, a artéria mesentérica superior pode ser obstruída, resultando em infarto e **gangrena** do intestino suprido por ela (Fig. 11-20*A* e *B*). Crianças com má rotação intestinal são propensas ao vólvulo e apresentam **êmese biliar** (vômitos de bile). Um exame radiográfico com contraste pode determinar a presença de anormalidade rotacional.

Rotação invertida

Em casos raros, a alça do intestino médio gira no sentido horário, em vez de girar no sentido anti-horário (Fig. 11-20*C*). Como resultado, o duodeno fica localizado anterior à artéria mesentérica superior, e não posteriormente a ela, e o colo transverso fica posterior à artéria mesentérica superior em vez de anterior a

ela. Nessas crianças, o colo transverso pode ser obstruído pela pressão da artéria mesentérica superior. Em casos mais raros, o intestino delgado se localiza no lado esquerdo do abdome e o intestino grosso encontra-se no lado direito com o ceco no centro. Essa situação inusitada resulta da má rotação do intestino médio, seguida de falha de fixação dos intestinos.

Ceco e apêndice sub-hepáticos

Se o ceco adere à superfície inferior do fígado quando ele retorna ao abdome, ele é puxado para cima à medida que o fígado diminui de tamanho; como resultado, o ceco e o apêndice permanecem em suas posições fetais (Fig. 11-20*D*). O **ceco e o apêndice sub-hepáticos** são mais comuns no sexo masculino e ocorrem em aproximadamente 6% dos fetos. O ceco sub-hepático e o apêndice que o acompanha podem ser vistos em adultos. Quando essa situação ocorre, pode criar problemas no diagnóstico de apendicite e durante a remoção cirúrgica do apêndice (**apendicectomia**).

Ceco móvel

Em aproximadamente 10% das pessoas, o ceco possui uma mobilidade anormal. Em casos muitos raros, ele pode herniar para dentro do canal inguinal direito. Um **ceco móvel** resulta da fixação incompleta do colo ascendente (Fig. 11-20*F*). Essa condição é clinicamente significativa devido às possíveis variações na posição do apêndice e porque pode ocorrer a torção, ou **vólvulo,** do ceco (Fig. 11-20*B*).

Hérnia interna

Na **hérnia interna,** um raro defeito congênito, o intestino delgado passa pelo mesentério da alça do intestino médio durante o retorno dos intestinos ao abdome (Fig. 11-20*E*). Como resultado, forma-se uma bolsa semelhante a uma hérnia. Geralmente, essa condição não produz sintomas, e, frequentemente, só é detectada na autópsia.

Estenose e atresia do intestino

A oclusão parcial e a oclusão completa (**atresia**) da luz intestinal respondem por aproximadamente um terço dos casos de **obstrução intestinal** (Fig. 11-6). A lesão obstrutiva ocorre mais frequentemente no duodeno (25%) e no íleo (50%). A extensão da área afetada varia. Essas anomalias resultam da não formação de um número adequado de vacúolos durante a recanalização do intestino (**restauração da luz intestinal**). Em alguns casos, forma-se um septo transverso ou uma rede, produzindo o bloqueio (Fig. 11-6F_2).

Outra causa possível de estenoses e atresias é a interrupção do suprimento sanguíneo para uma alça do intestino fetal, resultante de um **acidente vascular fetal** causado por um comprometimento da microcirculação associado ao *sofrimento fetal, exposição a drogas ou vólvulo.* A perda de suprimento sanguíneo leva à **necrose** do intestino e ao desenvolvimento de um cordão fibroso conectando as extremidades proximal e distal do intestino normal. A má fixação do intestino ocorre mais provavelmente durante a 10ª semana; ela predispõe o intestino ao vólvulo, estrangulamento e prejuízo do seu suprimento sanguíneo.

Divertículo ileal e outros remanescentes onfaloentéricos

A evaginação de parte do íleo é um defeito comum do trato digestório (Figs. 11-21 e 11-22*A*). Um **divertículo ileal congênito** (divertículo de Meckel) ocorre em 2% a 4% das pessoas, e é de três a cinco vezes mais prevalente no sexo masculino do que no feminino. *Um divertículo ileal é de significância clínica* porque ele pode se inflamar e causar sintomas que simulam apendicite.

FIGURA 11-21 Fotografia de um grande divertículo ileal (divertículo de Meckel). Somente uma pequena porcentagem desses divertículos produzem sintomas. Os divertículos ileais são alguns dos defeitos congênitos mais comuns do sistema digestório.

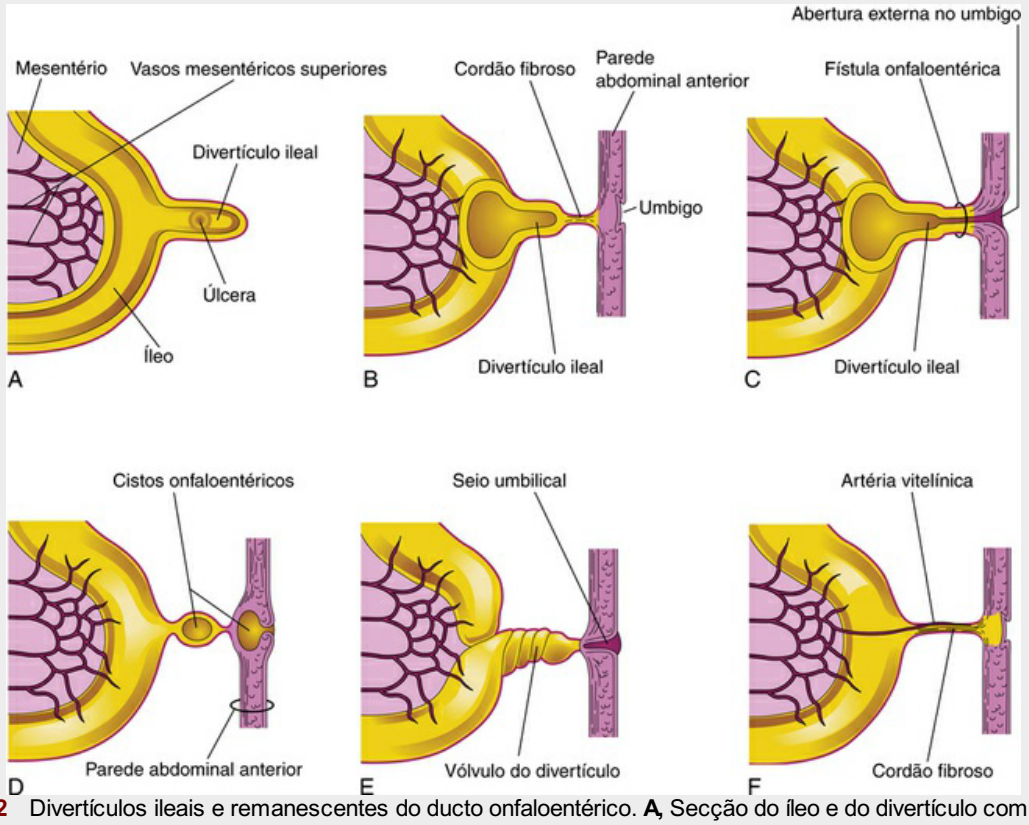


FIGURA 11-22 Divertículos ileais e remanescentes do ducto onfaloentérico. **A,** Secção do íleo e do divertículo com uma úlcera. **B,** Um divertículo ligado ao umbigo por um remanescente fibroso do ducto onfaloentérico. **C,** Fístula onfaloentérica resultante da persistência da porção intra-abdominal do ducto onfaloentérico. **D,** Cistos onfaloentéricos no umbigo e em um remanescente fibroso do ducto onfaloentérico. **E,** Vólvulo (torção) do divertículo ileal e um seio umbilical resultante da persistência do ducto onfaloentérico no umbigo. **F,** O ducto onfaloentérico persistiu como um cordão fibroso ligando o íleo ao umbigo. Uma artéria vitelínica persistente estende-se ao longo do cordão fibroso para o umbigo. Essa artéria transportava sangue da parede anterior do embrião para a vesícula umbilical.

A parede do divertículo contém todas as camadas do íleo e pode conter pequenos fragmentos de tecidos gástrico e pancreático. Essa mucosa gástrica ectópica frequentemente secreta ácido, produzindo ulceração (úlcera) e sangramento (Fig. 11-20*A*). O divertículo ileal é um remanescente da porção proximal do ducto onfaloentérico. Tipicamente, parece uma bolsa digitiforme de aproximadamente 3 a 6 cm de comprimento que surge da margem antimesentérica do íleo (Fig. 11-21), localizada 40 a 50 cm da junção ileocecal. Um divertículo ileal pode estar conectado ao umbigo por um cordão fibroso. Isto pode predispor a pessoa à

obstrução intestinal porque o intestino pode se enrolar em torno desse cordão ou pode formar uma **fístula onfaloentérica** (Fig. 11-23 e Fig. 11-22*B* e *C*). Similarmente, cistos podem se formar dentro de um remanescente do ducto e podem ser encontrados dentro da cavidade abdominal ou na parede abdominal anterior (Figs. 11-22*D* e 11-23); outros possíveis remanescentes do ducto onfaloentérico estão expostos na Figura 11-22*E* e *F*.

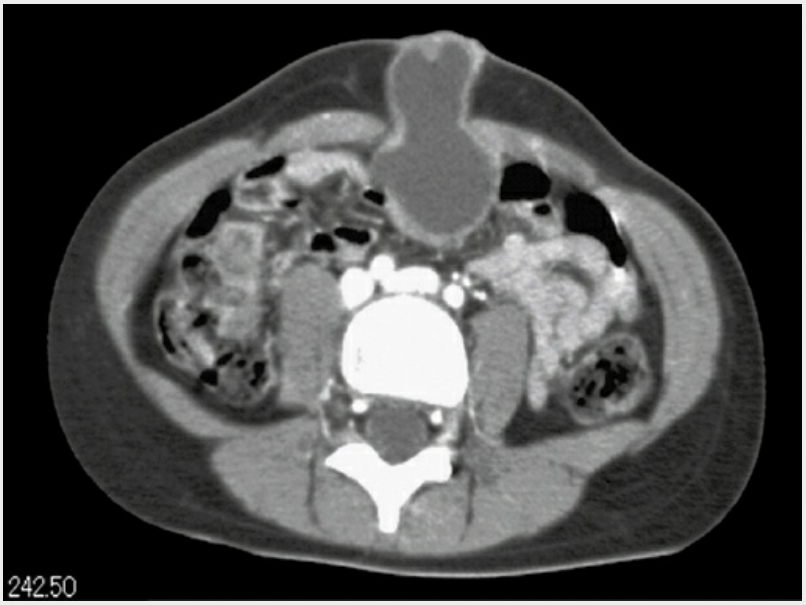


FIGURA 11-23 Uma tomografia computadorizada com contraste do abdome de uma menina com 6 anos de idade demonstrando um cisto dentro de um remanescente do ducto onfaloentérico, localizado imediatamente abaixo do nível do umbigo. Uma porção da parede do cisto continha tecido gástrico ectópico com componentes glandulares óbvios. (De Iwasaki M, Taira K, Kobayashi H, et al: Umbilical cyst containing ectopic gastric mucosa originating from an omphalomesenteric duct remnant, *J Pediatr Surg* 44:2399, 2009.)

Duplicação do intestino

A maioria das duplicações intestinais são císticas ou tubulares. As **duplicações císticas** são mais comuns do que as **duplicações tubulares** (Fig. 11-24*A-D*). As duplicações tubulares geralmente se comunicam com a luz intestinal (Fig. 11-24*C*). Quase todas as duplicações são causadas por falha da recanalização normal do intestino delgado; como resultado, são formadas duas luzes (Fig. 11-24*H* e *I*). O segmento duplicado se localiza no lado mesentérico do intestino. O segmento duplicado frequentemente contém **mucosa gástrica ectópica**, que pode resultar em ulceração péptica local e sangramento gastrointestinal.

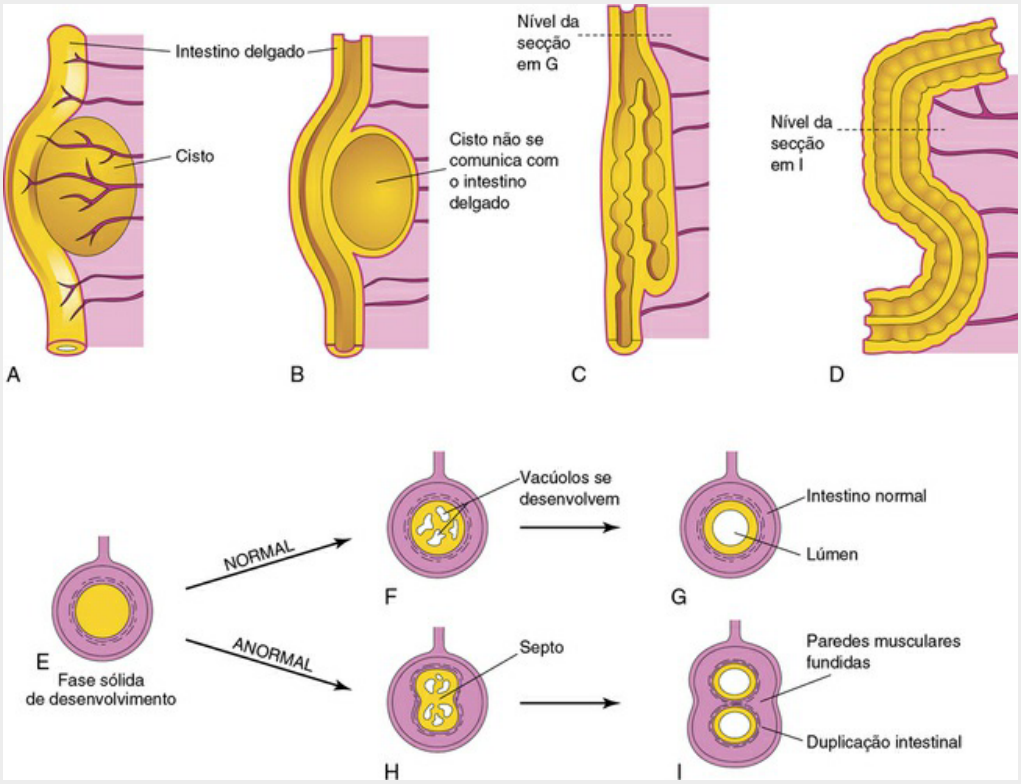


FIGURA 11-24 **A,** Duplicação cística do intestino delgado no lado mesentérico do intestino; ele recebe ramos das artérias que suprem o intestino. **B,** Secção longitudinal da duplicação mostrado em **A;** sua musculatura é contínua com a parede intestinal. **C,** Uma duplicação tubular curta. **D,** Uma duplicação longa mostrando uma divisão que consiste em paredes musculares fundidas. **E,** Secção transversal do intestino durante a fase sólida. **F,** Formação de um vacúolo normal. **G,** Coalescência dos vacúolos e reformulação da luz. **H,** Dois grupos de vacúolos se formaram. **I,** A coalescência de vacúolos ilustrada em **H** resulta em duplicação intestinal.

Intestino posterior

Os derivados do intestino posterior são:

- O terço esquerdo da metade do colo transverso, o colo descendente e o colo sigmoide, o reto e a parte superior do canal anal.
- O epitélio da bexiga urinária e a maior parte da uretra.

Todos os derivados do intestino posterior são supridos pela **artéria mesentérica inferior**. A junção entre o segmento do colo transverso derivado do intestino médio e que se origina do intestino posterior é indicada pela mudança no suprimento sanguíneo de um ramo da artéria mesentérica superior para um ramo da artéria mesentérica inferior.

O colo descendente torna-se retroperitoneal quando o seu mesentério se funde com o peritônio parietal na parede abdominal posterior esquerda e, então, desaparece (Fig. 11-15*B* e *E*). O mesentério do colo sigmoide fetal fica retido, mas ele é menor do que no embrião (Fig. 11-15*D*).

Cloaca

Em embriões iniciais, a cloaca é uma câmara dentro da qual o intestino posterior e o alantoide desembocam. A porção terminal expandida do intestino posterior, a **cloaca,** é uma câmara revestida por endoderma que fica em contato com o ectoderma superficial na **membrana cloacal** (Fig. 11-25*A* e *B*). Essa membrana é constituída pelo endoderma da cloaca e o ectoderma da fosseta anal (Fig. 11-25*D*). A cloaca recebe ventralmente o **alantoide**, que é um divertículo digitiforme (Fig. 11-25*A*).

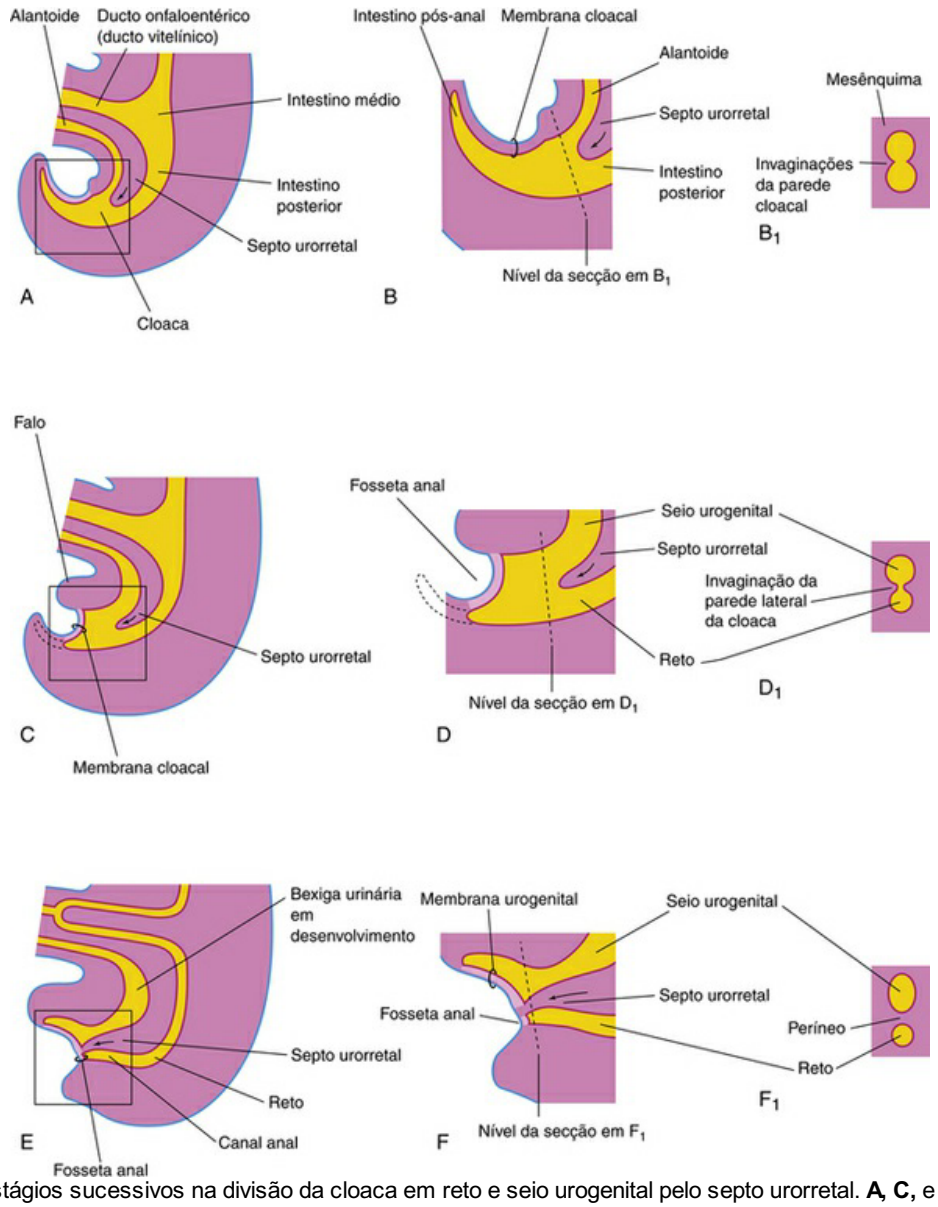


FIGURA 11-25 Estágios sucessivos na divisão da cloaca em reto e seio urogenital pelo septo urorretal. **A, C,** e **E,** Vistas a partir do lado esquerdo em 4, 6 e 7 semanas, respectivamente. **B, D** e **F,** Aumentos da região cloacal. $\mathbf{B_1}$ e $\mathbf{D_1}$, Secções transversais da cloaca nos níveis mostrados em **B** e **D**. Observe que a porção pós-anal (mostrada em **B**) se degenera e desaparece à medida que o reto se forma.

Divisão da Cloaca

A cloaca é dividida nas partes dorsal e ventral por uma cunha de mesênquima, o **septo urorretal,** que se desenvolve no ângulo entre o alantoide e o intestino posterior. *A sinalização endodérmica da β-catenina é necessária para a formação do septo urorretal*. À medida que o septo cresce em direção à membrana cloacal, ele desenvolve extensões bifurcadas que produzem invaginações das paredes laterais da cloaca (Fig. 11-25*B*). Essas pregas crescem uma em direção à outra e se fundem, formando uma partição que divide a cloaca em três partes: o **reto**, a parte cranial do canal anal e o **seio urogenital** (Fig. 11-25*D* e *E*).

A cloaca tem um papel fundamental no desenvolvimento anorretal. Novas informações indicam que o septo urorretal não se funde com a membrana cloacal; portanto, não existe uma membrana anal. Após a ruptura da membrana cloacal por **apoptose** (morte celular programada), a **luz anorretal** é temporariamente fechada por um **tampão epitelial** (que pode ser erroneamente interpretado como a membrana anal). Proliferações mesenquimais produzem elevações da superfície do ectoderma em torno do tampão anal epitelial. A recanalização do canal anorretal ocorre por morte celular apoptótica do tampão anal epitelial, que forma a **fosseta anal** (proctodeu) (Fig. 11-25*E*).

Canal Anal

Os dois terços superiores do canal anal adulto são derivados do **intestino posterior**; o terço inferior se desenvolve a partir da **fosseta anal** (Fig. 11-26). A junção do epitélio derivado do ectoderma da fosseta anal e do endoderma do intestino posterior é indicada grosseiramente por uma **linha pectínea** irregular, localizada no limite inferior das válvulas anais. Aproximadamente 2 cm acima do ânus está a **linha anocutânea** (linha branca). Esse é, aproximadamente, o local onde a composição do epitélio anal muda de células colunares para pavimentosas estratificadas. No ânus, o epitélio é **queratinizado** (formação de queratina) e contínuo com a pele ao redor do ânus. As outras camadas da parede do canal anal são derivadas do mesênquima esplâncnico. *A formação do esfíncter anal parece estar sob o controle genético do gene Hox D.*

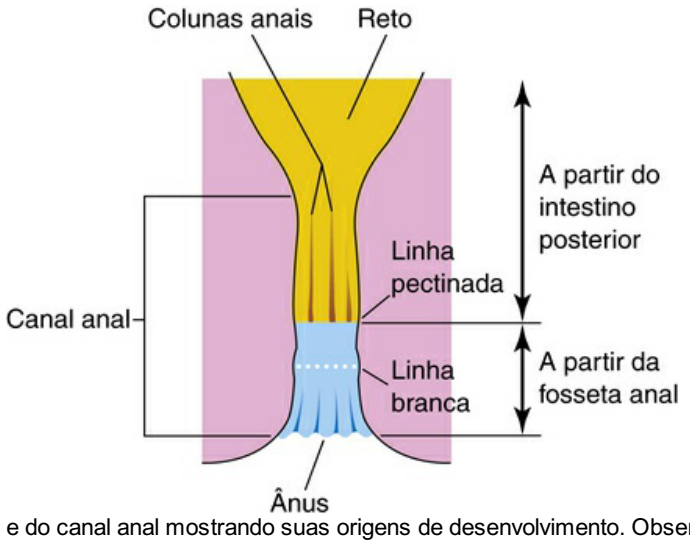


FIGURA 11-26 Esboço do reto e do canal anal mostrando suas origens de desenvolvimento. Observe que os dois terços superiores do canal anal são derivados do intestino posterior, enquanto o terço inferior do canal é derivado da fosseta anal. Devido às suas diferentes origens embriológicas, as porções superior e inferior do canal anal são supridas por diferentes artérias e nervos e têm diferentes drenagens venosas e linfáticas.

Devido à sua origem no intestino posterior, os dois terços superiores do canal anal são supridos principalmente pela **artéria retal superior**, a continuação da artéria mesentérica inferior (artéria do intestino posterior). A drenagem venosa desta porção superior se dá principalmente através da **veia retal superior**, uma ramificação da veia mesentérica inferior. A drenagem linfática da parte superior se dá finalmente para os **linfonodos mesentéricos inferiores**. Sua inervação provém do **sistema nervoso autônomo**.

Por causa de sua origem na fosseta anal, o terço inferior do canal anal é suprido principalmente pelas **artérias retais inferiores**, uma ramificação da artéria pudenda interna. A drenagem venosa se dá através da **veia retal inferior**, uma ramificação da veia pudenda interna que drena para a veia ilíaca interna. A **drenagem** linfática da parte inferior do canal anal se dá para os **linfonodos inguinais superficiais**. Seu suprimento nervoso se dá pelo **nervo retal inferior**; portanto, é sensível à dor, à temperatura, ao tato e à pressão.

As diferenças no suprimento sanguíneo, suprimento nervoso e drenagem venosa e linfática do canal anal são clinicamente importantes, como quando se considera a **metástase** (disseminação) de células cancerosas. As características de um **carcinoma** (*câncer que surge no tecido epitelial*) nas duas porções também diferem. *Tumores na porção superior são indolores* e surgem do epitélio colunar, enquanto *aqueles da porção inferior são dolorosos* e surgem do epitélio pavimentoso estratificado.

Resumo do sistema digestório

- O **intestino primitivo** se forma a partir da porção dorsal da vesícula umbilical, que é incorporada ao interior do embrião. O endoderma do intestino primitivo dá origem ao revestimento epitelial do trato digestório, exceto nas porções cranial e caudal, que são derivadas do ectoderma do estomodeu e da membrana cloacal, respectivamente. Os componentes de tecido muscular e conjuntivo do trato digestório são derivados do mesênquima esplâncnico que circunda o intestino primitivo.
- O **intestino anterior** dá origem à faringe, ao sistema respiratório inferior, ao esôfago, ao estômago, à porção proximal do duodeno, ao fígado, pâncreas e sistema biliar. Como a traqueia e o esôfago possuem uma origem comum, a partir do intestino anterior, a divisão incompleta pelo septo traqueoesofágico resulta em

estenoses ou atresias, com ou sem fístulas entre elas.

- O **divertículo hepático**, o primórdio do fígado, da vesícula biliar e do sistema de ductos biliares, é um crescimento do revestimento epitelial endodérmico do intestino anterior. Cordões epiteliais hepáticos se desenvolvem a partir do divertículo hepático e crescem no **septo transverso**. Entre as camadas do mesentério ventral, derivadas do septo transverso, células primordiais se diferenciam em tecidos hepáticos e nos revestimentos dos ductos do sistema biliar.
- A **atresia duodenal congênita** resulta da falha do processo de vacuolização e recanalização que ocorre após a fase sólida normal de desenvolvimento do duodeno. Normalmente, as células epiteliais se degeneram e o lúmen do duodeno é restaurada. A obstrução do duodeno também pode ser causada por um **pâncreas anular** ou estenose pilórica.
- O **pâncreas** se desenvolve a partir de brotos pancreáticos que se formam do revestimento endodérmico do intestino anterior. Quando o duodeno gira para a direita, o **broto pancreático ventral** se move dorsalmente e se funde com o broto pancreático dorsal. O broto pancreático ventral forma a maior parte da cabeça do pâncreas, incluindo o processo uncinado. O **broto pancreático dorsal** forma o restante do pâncreas. Em alguns fetos, os sistemas de ducto dos dois brotos não se fundem, e se forma um ducto pancreático acessório.
- O **intestino médio** dá origem ao duodeno (a porção distal à entrada do ducto biliar), jejuno, íleo, ceco, apêndice, colo ascendente e à metade direita dois terços do colo transverso. O intestino médio forma uma alça intestinal umbilical em forma de U que hernia-se no cordão umbilical durante a sexta semana porque não há espaço suficiente para ele no abdome. Enquanto no cordão umbilical, a alça do intestino médio gira 90° em sentido anti-horário. Durante a 10ª semana, o intestino retorna ao abdome, girando mais 180°.
- As **onfaloceles**, **má rotações** e **fixações anormais do intestino** resultam de falha no retorno ou rotação anormal do intestino. Como o intestino é normalmente ocluído durante a quinta e a sexta semanas, resulta em estenose (obstrução parcial), atresia (obstrução completa) e duplicações se a recanalização não ocorrer ou ocorrer de modo anormal. Remanescentes do ducto onfaloentérico podem persistir. **Divertículos ileais** são comuns; no entanto, poucos deles se tornam inflamados e produzem dor.
- O **intestino posterior** dá origem ao terço esquerdo da metade do colo transverso, ao colo descente e ao colo sigmoide, o reto e a porção superior do canal anal. A porção inferior do canal anal se desenvolve a partir da fosseta anal. A porção caudal do intestino posterior divide a **cloaca** no seio urogenital e reto. O seio urogenital dá origem à bexiga urinária e à uretra. O reto e a porção superior do canal anal são separados do exterior pelo tampão epitelial. Essa massa de células epiteliais se decompõe ao final da oitava semana.
- A maior parte das **anomalias anorretais** resulta da septação anormal da cloaca no reto e no canal anal posteriormente e da bexiga urinária e uretra anteriormente. O crescimento detido e/ou o desvio do septo urorretal causam a maior parte as anomalias anorretais, como a atresia retal e fístulas entre o reto e a uretra, a bexiga urinária ou a vagina.

Megacolo congênito

O **megacolo congênito** é uma doença hereditária multigênica dominante com penetrância incompleta e expressividade variável. Dos genes identificados até o momento, o proto-oncogene RET é o principal gene de suscetibilidade e responde pela maioria dos casos. Essa doença afeta um em cada 5.000 recém-nascidos e é definida como a ausência de células ganglionares (**aganglionose**) em uma extensão variável do intestino distal.

Crianças com megacolo congênito (**doença de Hirschsprung)** carecem de células ganglionares autônomas no plexo mioentérico distal ao segmento dilatado do colo (Fig. 11-27). O colo aumentado, ou megacolo, possui o número normal de células ganglionares. A dilatação resulta da falha de relaxamento do segmento aganglionar, que impede o movimento do conteúdo intestinal, resultando em dilatação. Na maioria dos casos, apenas o reto e o colo sigmoide estão envolvidos; ocasionalmente, os gânglios também estão ausentes nas porções mais proximais do colo.

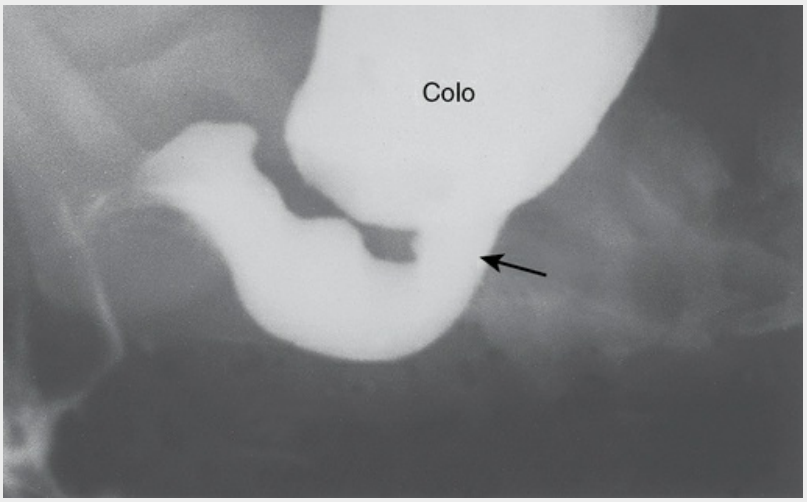


FIGURA 11-27 Radiografia do colo após um enema de bário, em um bebê de 1 mês de idade com megacolo (doença de Hirschsprung). O segmento distal aganglionar (reto e colo sigmoide distal) é estreito, com o intestino ganglionar normal distendido, proximal, repleto de material fecal. Observe a zona de transição *(seta)*.

O megacolo é a causa mais comum de obstrução neonatal do colo e responde por 33% de todos os casos de obstrução neonatal; o sexo masculino é mais afetado do que o feminino (4 para 1). O megacolo resulta da falha das células da crista neural em migrar para dentro da parede do colo durante a quinta e a sétima semanas de desenvolvimento. Isso resulta em falha das células ganglionares parassimpáticas em se desenvolver nos plexos de Auerbach e Meissner.

Anomalias anorretais

A maioria das anomalias anorretais resulta do desenvolvimento anormal do septo urorretal, resultando na separação incompleta da cloaca nas porções urogenitais e anorretais (Fig. 11-29*A*). A sinalização *Shh e FGF-10, bem como a ruptura da via de sinalização da β-catenina, foram implicados em defeitos congênitos do intestino posterior.* Normalmente, existe uma comunicação temporária entre o reto e o canal anal dorsalmente à bexiga e ventralmente à uretra (Fig. 11-25*C*). As lesões são classificadas como baixas ou altas, dependendo se o reto termina superior ou inferior ao músculo puborretal, que mantém a continência fecal e relaxa para permitir a evacuação.

Defeitos congênitos baixos da região anorretal

- O **ânus imperfurado** ocorre em um a cada 5.000 recém-nascidos, e é mais comum no sexo masculino do que no feminino (Figs. 11-28 e 11-29*C*). O canal anal pode terminar em fundo cego ou pode haver um ânus ectópico ou uma **fístula anoperineal (passagem anormal)** que se abre para o períneo (Fig. 11-29*D* e *E*). No entanto, o canal anormal pode abrir para a vagina, nas meninas, ou para a uretra, nos meninos (Fig. 11-29*F* e *G*). Mais de 90% dos defeitos congênitos baixos da região anorretal estão associados a uma **fístula** (p. ex., uma passagem ligando o reto e a uretra).

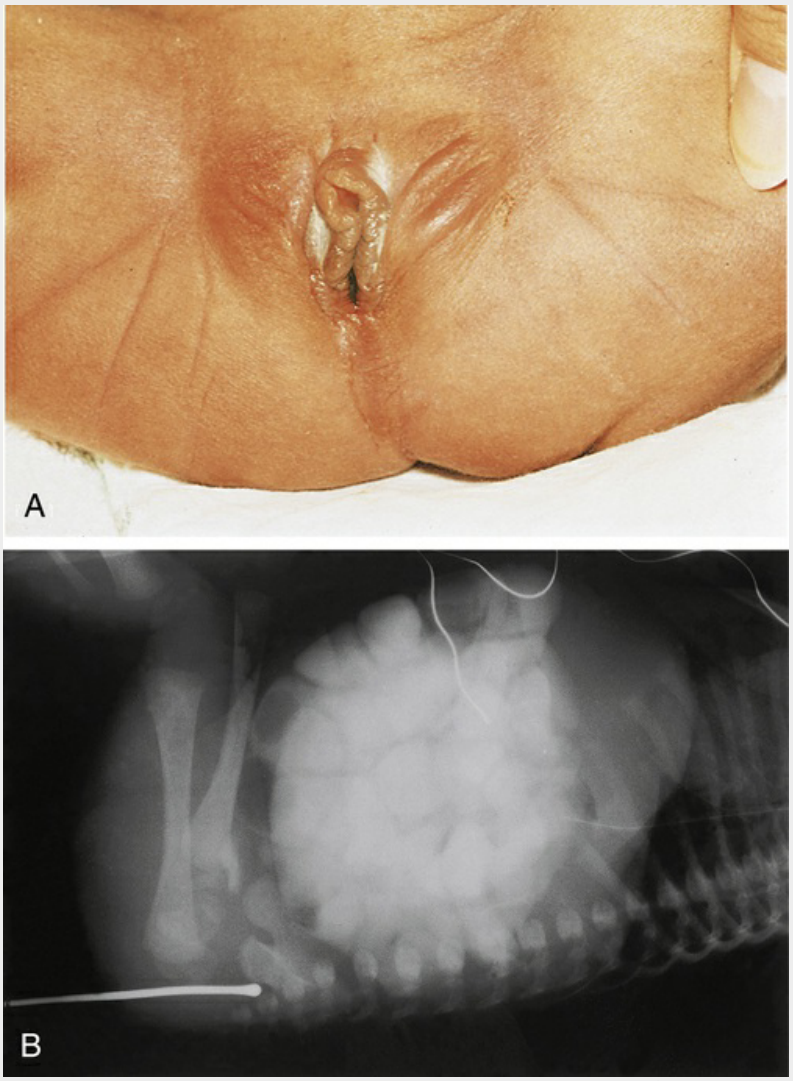


FIGURA 11-28 Ânus imperfurado. **A,** Recém-nascido do sexo feminino com atresia anal (ânus imperfurado). Na maioria dos casos, uma fina camada de tecido separa o canal anal do exterior. Alguma forma de ânus imperfurado ocorre aproximadamente uma vez a cada 5.000 nascimentos; é mais comum no sexo masculino. **B,** Radiografia de uma criança com ânus imperfurado. A extremidade dilatada da sonda radiopaca está na extremidade da fosseta anal em fundo cego. O intestino grosso apresenta-se distendido com fezes e material de contraste.

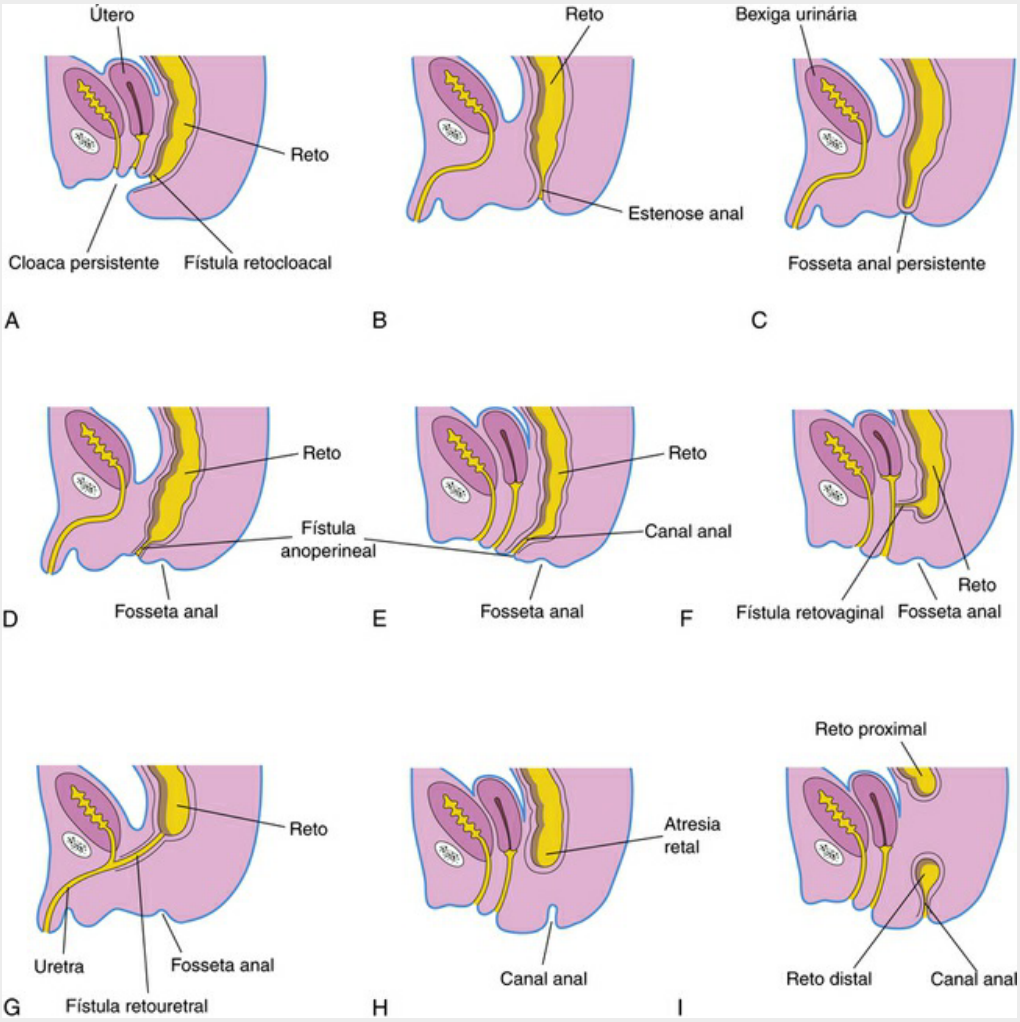


FIGURA 11-29 Vários tipos de anomalias congênitas anorretais. **A,** Cloaca persistente. Observe a saída comum dos tratos intestinal, urinário e reprodutivo. **B,** Estenose anal. **C,** Atresia anal. **D** e **E,** Agenesia anal com uma fístula perineal. **F,** Agenesia anorretal com uma fístula retovaginal. **G,** Agenesia anorretal com uma fístula retouretral. **H** e **I,** Atresia retal.

- Na **estenose anal**, o ânus está em uma posição normal, mas o ânus e o canal anal são estreitos (Fig. 11-29*B*).Esse defeito provavelmente é causado por um ligeiro desvio dorsal do septo urorretal à medida que ele cresce caudalmente.
- Na **atresia membranosa**, o ânus está em uma posição normal, mas uma fina camada de tecido separa o canal anal do exterior (Figs. 11-28 e 11-29*C*). O remanescente do tampão anal epitelial é fino o suficiente para projetar-se ao esforço e parece azul pela presença de **mecônio** (fezes de recém-nascido) superior a ele. Esse defeito resulta da falha do tampão epitelial em ser perfurado no final da oitava semana.

Defeitos Congênitos Altos da Região Anorretal

Na **agenesia anorretal,** uma anomalia alta da região anorretal, o reto termina superior ao músculo puborretal. *Este é o tipo mais comum de defeito anorretal*. Embora o reto termine em fundo cego, geralmente há uma **fístula (passagem anormal)** para a bexiga (**fístula retovesical**) ou para a uretra (**fístula retouretral**) em meninos, ou para a vagina (**fístula retovaginal**) ou o vestíbulo da vagina (**fístula retovestibular**) nas meninas (Fig. 11-29*F* e *G*).

A **agenesia anorretal com uma fístula** é o resultado da separação incompleta da cloaca do seio urogenital pelo septo urorretal (Fig. 11-25*C-E*). Em recém-nascidos do sexo masculino com esta condição, o mecônio pode ser observado na urina, enquanto fístulas nas meninas resultam na presença de mecônio no vestíbulo da vagina.

Na **atresia retal**, o canal anal e o reto estão presentes, mas são separados (Fig. 11-29*H* e *I*). Por vezes, os dois segmentos do intestino estão ligados por um cordão fibroso, o remanescente da porção atrésica do reto. A causa da atresia retal pode ser a recanalização anormal do colo ou, mais provavelmente, um suprimento sanguíneo defeituoso.

Problemas de orientação clínica

Caso 11–1

Uma criança do sexo feminino nasceu prematuramente com 32 semanas de gestação de uma mulher de 39 anos de idade cuja gravidez foi complicada por polidrâmnios. A amniocentese às 16 semanas mostrou que o feto tinha trissomia do 21. O bebê começou a vomitar após algumas horas do nascimento. Foi observada a dilatação acentuada do epigástrio. Radiografias do abdome mostraram gás no estômago e na porção superior do duodeno, mas nenhum outro gás intestinal foi observado. Foi feito um diagnóstico de atresia duodenal.

- Onde ocorre normalmente a obstrução do duodeno?
- Qual é a base embriológica dessa anomalia congênita?
- O que causou a distensão do epigástrio do bebê?
- A atresia duodenal está comumente associada a outras anomalias como a síndrome de Down?
- Qual é a base embriológica do polidrâmnio neste caso?

Caso 11–2

O umbigo de um recém-nascido não cicatrizou normalmente. Estava inchado e havia uma secreção persistente a partir do coto umbilical. Uma fístula foi delineada com meio de contraste durante uma fluoroscopia. Essa fístula foi ressecada no nono dia após o nascimento, e verificou-se que a sua extremidade distal terminava em um divertículo do íleo.

- Qual é a base embriológica do trato sinusal?
- Qual é o nome clínico usual dado a este tipo de divertículo ileal?
- Este defeito congênito é comum?

Caso 11–3

Um bebê do sexo feminino nasceu com uma pequena covinha onde deveria ser o ânus. O exame de sua vagina revelou mecônio e uma abertura de um trato sinusal na parede posterior da vagina. O exame radiográfico utilizando meio de contraste injetado através de um pequeno cateter inserido na abertura revelou uma fístula.

- Com qual parte do intestino grosso esta fístula provavelmente estaria conectada?
- Cite o nome desse defeito congênito.
- Qual é a base embriológica dessa condição?

Caso 11–4

Um recém-nascido nasceu com uma massa brilhante, cinza-clara, medindo o tamanho de uma laranja que protraiu da região umbilical. A massa estava coberta por uma fina membrana transparente.

- Como esse defeito congênito é chamado?
- Qual é a origem da membrana que recobre a massa?
- Qual seria a composição da massa?
- Qual é a base embriológica dessa protrusão?

Caso 11–5

Um recém-nascido parecia normal ao nascimento; no entanto, vômitos excessivos e distensão abdominal se desenvolveram após algumas horas. O vômito continha bile e um pouco de mecônio havia sido eliminado. O exame radiográfico mostrou um estômago preenchido por gás e dilatado, alças do intestino delgado preenchidas por gás, mas não havia ar presente no intestino grosso. Isso indicou uma obstrução congênita do intestino delgado.

- Que parte do intestino delgado provavelmente estava obstruída?
- Como essa condição é chamada?
- Por que somente um pouco de mecônio foi defecado?
- O que provavelmente seria observado em uma cirurgia?
- Qual é a base embriológica provável dessa condição?

A discussão desses problemas é apresentada no Apêndice, na parte final deste livro.

Bibliografia e leituras sugeridas

Baxter, K. J.1, Bhatia, A. M. Hirschsprung's disease in the preterm infant: implications for diagnosis and outcome. *Am Surg*. 2013; 79:734.

Belo, J1, Krishnamurthy, M., Oakie, A., et al. The role of SOX9 transcription factor in pancreatic and duodenal development. *Stem Cells Dev*. 2013; 22:2935.

Bishop, W. P., Ebach, D. R. The digestive system. In Marcdante K.J., Kliegman K.J., eds.: *Nelson essentials of pediatrics*, ed 7, Philadelphia: Saunders, 2015.

Bronshtein, M., Blazer, S., Zimmer, E. Z. The fetal gastrointestinal tract and abdominal wall. In Callen P.W., ed.: *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*, ed 5, Philadelphia: Saunders, 2008.

De La Forest, A., Duncan, S. A. Basic science of liver development. In: Gumucio D.L., Samuelson L.C., Spence J.R., eds. *Translational research and discovery in gastroenterology: organogenesis to disease*. Hoboken, N.J: John Wiley & Sons, 2014.

Heath, J. K. Transcriptional networks and signaling pathway that govern vertebrate intestinal development. *Curr Top Dev Biol*. 2010; 90:159.

Illig, R1, Fritsch, H., Schwarzer, C. Spatio-temporal expression of HOX genes in human hindgut development. *Dev Dyn*. 2013; 242:53.

Keplinger, K. M., Bloomston, M. Anatomy and embryology of the biliary tract. *Surg Clin North Am*. 2014; 94:203.

Kluth, D., Fiegel, H. C., Metzger, R. Embryology of the hindgut. *Semin Pediatr Surg*. 2011; 20:152.

Lade, A. G., Monga, S. P.S. Beta-catenin signaling in hepatic development and progenitors: which way does WNT blow? *Dev Dyn*. 2011; 240:486.

Lau, S. T., Caty, M. G. Hindgut abnormalities. *Surg Clin North Am*. 2006; 86:285.

Ledbetter, D. J. Gastroschisis and omphalocele. *Surg Clin North Am*. 2006; 86:249.

Levitt, M. A., Pena, A. Cloacal malformations: lessons learned from 490 cases. *Semin Pediatr Surg*. 2010; 9:118.

Metzger, R., Metzger, U., Fiegel, H. C., et al. Embryology of the midgut. *Semin Pediatr Surg*. 2011; 20:145.

Metzger, R., Wachowiak, R., Kluth, Dl. Embryology of the early foregut. *Semin Pediatr Surg*. 2011; 20:136.

Miyagawa, S., Harada, M., Matsumaru, D., Disruption of the temporally regulated cloaca endodermal β-catenin signaling causes anorectal malformations. *Cell Death Differ* 2014;, doi: 10.1038/cdd.2014.21.

Monga, S. P.S. Role and regulation of β-catenin signaling during physiological liver growth. *Gene Expr*. 2014; 16:51.

Müller, C. M., Haase, M. G., Kemnitz, I., et al. Genetic mosaicism of a frameshift mutation in the RET gene in a family with Hirschsprung disease. *Gene*. 2014; 541:51.

Mundt, E., Bates, M. D. Genetics of Hirschsprung disease and anorectal malformations. *Semin Pediatr Surg*. 2010; 19:107.

Naik-Mathuria, B., Olutoye, O. O. Foregut abnormalities. *Surg Clin North Am*. 2006; 86:261.

Vakili, K., Pomfret, E. A. Biliary anatomy and embryology. *Surg Clin North Am*. 2008; 88:1159.

Van der Putte, S. C.J. The development of the human anorectum. *Anat Rec*. 2009; 292:952.

Zangen, D., Kaufman, Y., Banne, E., et al. Testicular differentiation factor SF-1 is required for human spleen development. *J Clin Invest*. 124(2017), 2014.

CAPÍTULO 12

Sistema Urogenital

Desenvolvimento do Sistema Urinário
- Desenvolvimento de Rins e Ureteres
- Mudanças Posicionais dos Rins
- Alterações no Suprimento Sanguíneo dos Rins
- Desenvolvimento da Bexiga Urinária
- Desenvolvimento da Uretra

Desenvolvimento das Glândulas Suprarrenais

Desenvolvimento do Sistema Genital
- Desenvolvimento das Gônadas
- Desenvolvimento dos Ductos Genitais
- Desenvolvimento de Ductos e Glândulas Genitais Masculinos
- Desenvolvimento de Ductos e Glândulas Genitais Femininos
- Desenvolvimento da Vagina

Desenvolvimento da Genitália Externa
- Desenvolvimento da Genitália Externa Masculina
- Desenvolvimento da Genitália Externa Feminina

Desenvolvimento dos Canais Inguinais

Deslocamento dos Testículos e dos Ovários
- Descida dos Testículos
- Descida dos Ovários

Sumário do Sistema Urogenital

Problemas de Orientação Clínica

O **sistema urogenital** é dividido funcionalmente em duas partes embriologicamente diferentes: o **sistema urinário** e o **sistema genital;** entretanto, elas são estreitamente associadas. O sistema urogenital inclui todos os órgãos envolvidos na reprodução e na formação e eliminação da urina. Embriologicamente, os sistemas são intimamente associados, especialmente durante seus estádios iniciais de desenvolvimento. O sistema urogenital se desenvolve a partir do **m esênquima intermediário** (tecido conjuntivo embrionário primordial que consiste de células mesenquimais) derivadas da parede corporal dorsal do embrião (Fig. 12-1*A* e *B*). O mesênquima é principalmente responsável pela formação do rim e da genitália interna e de seus ductos.

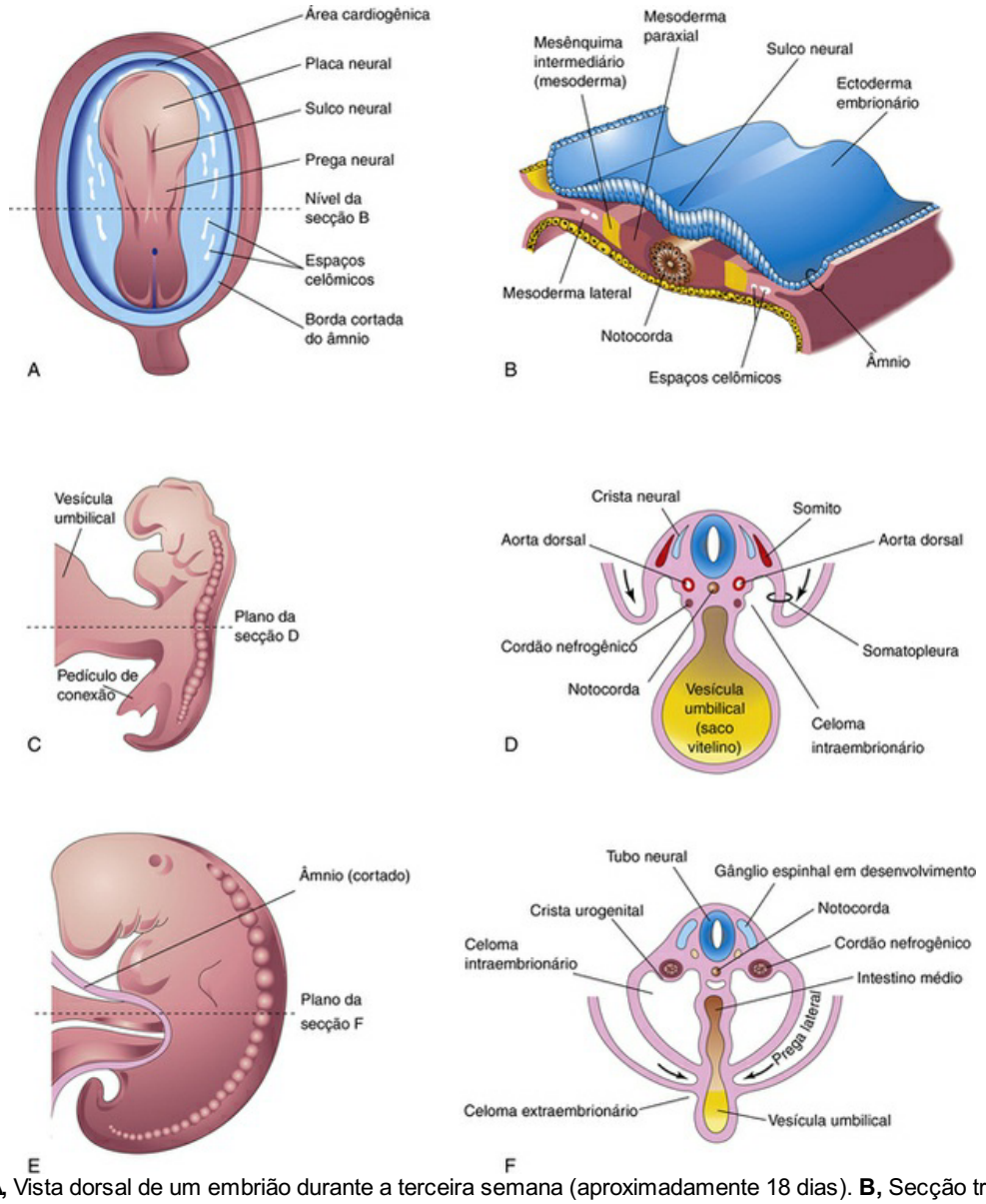


FIGURA 12-1 **A,** Vista dorsal de um embrião durante a terceira semana (aproximadamente 18 dias). **B,** Secção transversal do embrião, mostrando a posição do mesênquima intermediário antes de ocorrer o dobramento lateral. **C,** Vista lateral de um embrião durante a quarta semana (aproximadamente 24 dias). **D,** Secção transversal do embrião após o começo do dobramento, mostrando os cordões nefrogênicos. **E,** Vista lateral de um embrião mais tarde, na quarta semana (aproximadamente 26 dias). **F,** Secção transversal do embrião, mostrando as pregas laterais se encontrando ventralmente.

Durante o dobramento do embrião no plano horizontal o mesênquima é movido ventralmente e perde sua conexão com os **somitos** (Fig. 12-1*B-D*). Uma elevação longitudinal do mesoderma, a **crista urogenital,** forma-se em cada lado da aorta dorsal (Fig. 12-1*D* e *F*). A parte da crista que dá origem ao sistema urinário é o **cordão nefrogênico** (Fig. 12-1*D-F*); a parte da crista que dá origem ao sistema genital é a **crista gonadal** (Fig. 12-29*C*).

A *expressão dos seguintes genes é necessária para a formação da crista urogenital: supressor de tumor de Wilms 1 (WT1), fator esteroidogênico 1 e DAX1.*

Desenvolvimento do sistema urinário

O sistema urinário começa a se desenvolver antes do sistema genital e consiste em

- **Rins**, que produzem e excretam urina.
- **Ureteres**, que transportam urina dos rins para a bexiga urinária.
- **Bexiga urinária**, que armazena temporariamente a urina.
- **Uretra**, que conduz externamente a urina da bexiga.

Desenvolvimento de Rins e Ureteres

Três conjuntos de rins sucessivos desenvolvem-se nos embriões. O primeiro conjunto, os **pronefros**, é rudimentar. O

segundo conjunto, os **mesonefros**, funciona brevemente durante o período fetal inicial. O terceiro conjunto, os **metanefros**, forma os rins permanentes.

Pronefro

Os **pronefros** são estruturas transitórias bilaterais que aparecem inicialmente na quarta semana. Eles são representados por algumas coleções de células e estruturas tubulares na região do pescoço em desenvolvimento (Fig. 12-2*A*). Os ductos pronéfricos percorrem caudalmente e se abrem dentro da **cloaca**, a câmara dentro da qual o intestino posterior e o alantoide se esvaziavam (Fig. 12-2*B*). Os pronefros logo degeneram; no entanto, a maioria das partes dos ductos persiste e é usada pelo segundo conjunto de rins.

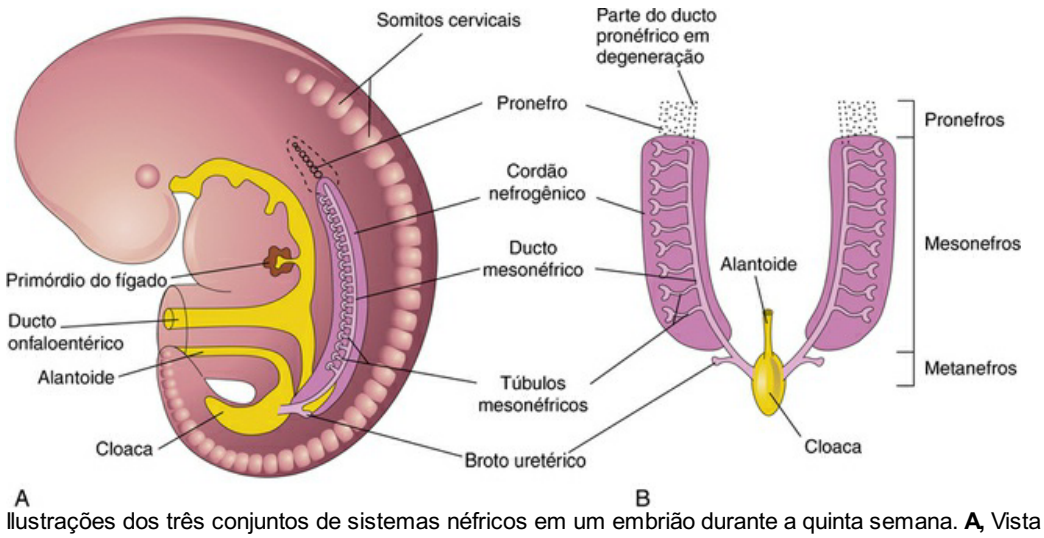


FIGURA 12-2 Ilustrações dos três conjuntos de sistemas néfricos em um embrião durante a quinta semana. **A,** Vista lateral. **B,** Vista ventral. Os túbulos mesonéfricos foram tracionados lateralmente; sua posição normal está mostrada em **A**.

Mesonefro

Os **mesonefros**, que são órgãos excretores grandes, alongados, aparecem ao final da quarta semana, caudais aos pronefros (Fig. 12-2). Os mesonefros funcionam como rins temporários durante aproximadamente 4 semanas, até que os rins permanentes se desenvolvam e funcionem (Fig. 12-3). Os **rins mesonéfricos** consistem em **glomérulos** (10-50 por rim) e **túbulos mesonéfricos** (Figs. 12-4 e 12-5, e ver também Fig. 12-3). Os túbulos se abrem para dentro de **ductos mesonéfricos** bilaterais, os quais eram originalmente os ductos pronéfricos. Os ductos mesonéfricos se abrem dentro da **cloaca** (Fig. 12-2*B* e Capítulo 11, Fig. 11-25*A)*. Os mesonefros degeneram em torno do final da 12ª semana; entretanto, os túbulos metanéfricos se tornam os dúctulos eferentes dos **testículos**. Os ductos mesonéfricos têm diversos derivados adultos nos homens (Tabela 12-1).

Tabela 12-1

Derivados e Remanescentes Vestigiais de Estruturas Urogenitais Embrionárias*

MASCULINOS	ESTRUTURA EMBRIONÁRIA	FEMININOS
Testículo	Gônada indiferenciada	*Ovário*
Túbulos seminíferos	Córtex	*Folículos ovarianos*
Rede testicular	Medula	*Rede ovariana*
Gubernáculo do testículo	Gubernáculo	*Ligamento ovariano* *Ligamento redondo do útero*
Dúctulos eferentes do testículo	Túbulos mesonéfricos	Epoóforo
Paradídimo		Paroóforo
Apêndice do epidídimo	Ducto mesonéfrico	Apêndice vesiculoso
Ducto do epidídimo		Ducto do epoóforo
Ducto deferente		Ducto longitudinal (ducto de Gartner)
Ducto ejaculatório e vesícula seminal		
Ureter, pelve, cálices e túbulos coletores	Pedículo do broto uretérico	*Ureter, pelve, cálices e túbulos coletores*
Apêndice do testículo	Ducto paramesonéfrico	Hidátide (de Morgagni)
		Tuba uterina
		Útero
Bexiga urinária	Seio urogenital	*Bexiga urinária*
Uretra (exceto fossa navicular)		*Uretra*
Utrículo prostático		*Vagina*
Próstata		*Glândulas uretral e parauretral*
Glândulas bulbouretrais		*Glândulas vestibulares maiores*
Colículo seminal	Tubérculo do seio	Hímen
Pênis	Falo primordial	*Clitóris*
Glande do pênis		*Glande do clitóris*
Corpos cavernosos do pênis		*Corpo cavernoso do clitóris*
Corpo esponjoso do pênis		*Bulbo do vestíbulo*
Aspecto ventral do pênis	Pregas urogenitais	*Pequenos lábios*
Escroto	Saliências labioescrotais	*Grandes lábios*

*Derivados funcionais estão em itálico.

FIGURA 12-3 Tórax, abdome e pelve dissecados de um embrião de aproximadamente de 54 dias. Observe as grandes glândulas suprarrenais e os mesonefros alongados (rins intermediários). Também observe as gônadas (testículos ou ovários) e o falo, o primórdio do pênis ou do clitóris, que se desenvolvem do tubérculo genital (Fig. 12-37*A* e *B*) durante a fase indiferenciada de desenvolvimento. (De Nishimura H, editor: *Atlas of human prenatal histology*, Tokyo, 1983, Igaku-Shoin.)

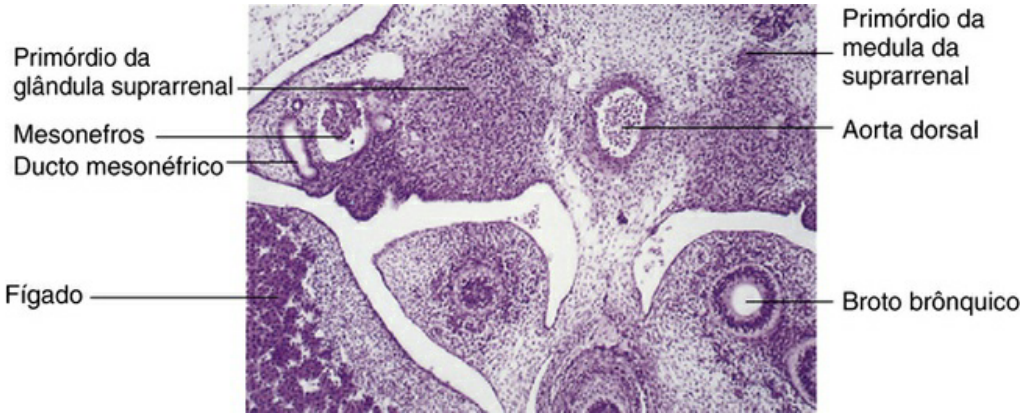


FIGURA 12-4 Fotomicrografia de uma secção transversal de um embrião aproximadamente aos 42 dias, mostrando o mesonefro e as glândulas suprarrenais em desenvolvimento. (De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color atlas of clinical embryology*, ed 2, Philadelphia, 2000, Saunders.)

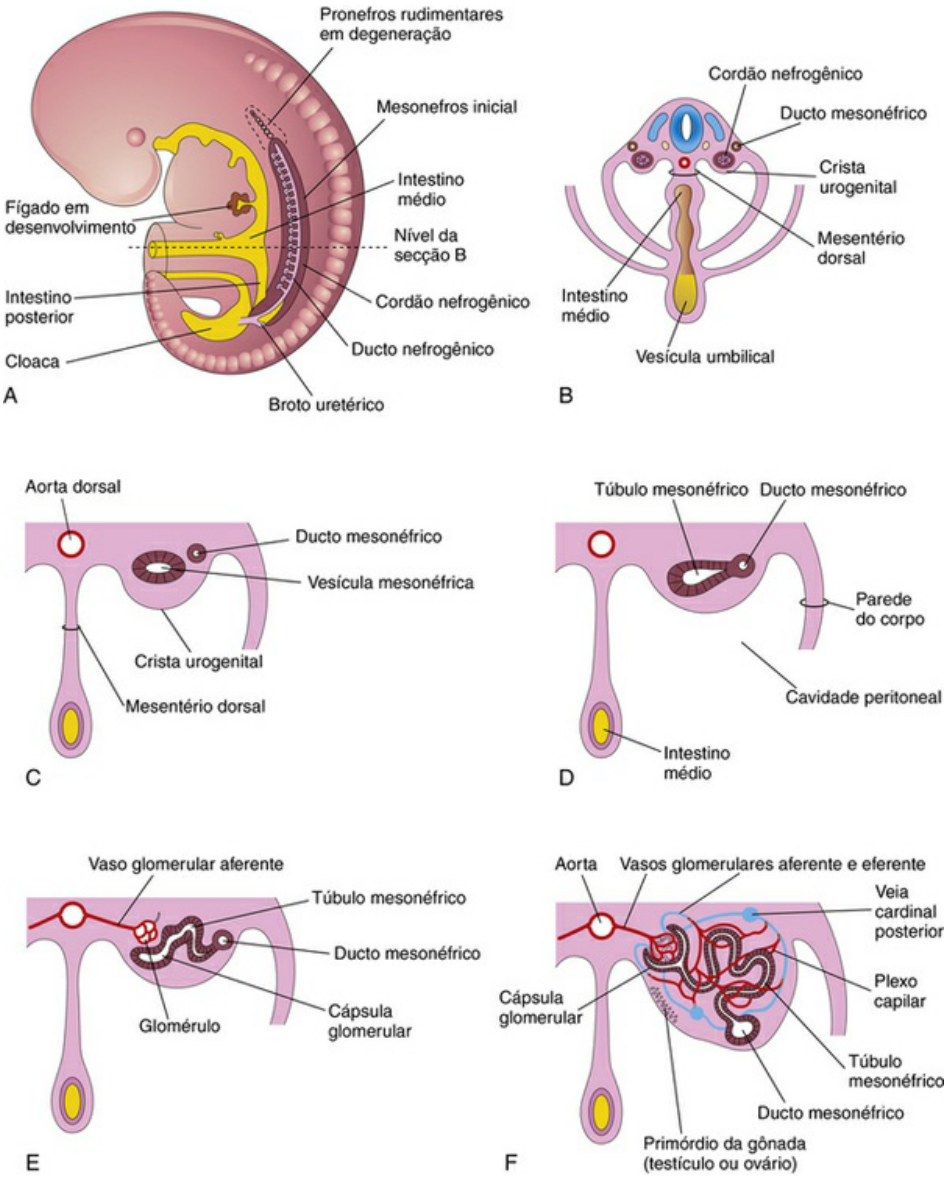


FIGURA 12-5 Desenhos esquemáticos ilustrando o desenvolvimento dos rins. **A,** Vista lateral de um embrião de 5 semanas, mostrando a extensão do mesonefro inicial e do broto uretérico, o primórdio do metanefro (primórdio do rim permanente). **B,** Secção transversal do embrião, mostrando os cordões nefrogênicos a partir dos quais se desenvolvem os túbulos mesonéfricos. **C-F,** Estágios sucessivos no desenvolvimento dos túbulos mesonéfricos entre a quinta e a 11ª semanas. A extremidade medial expandida do túbulo mesonéfrico é invaginada por vasos sanguíneos para formar uma cápsula glomerular.

Metanefro

Os **metanefros**, ou os **primórdios dos rins permanentes**, começam a se desenvolver na quinta semana (Fig. 12-6) e se tornam funcionais aproximadamente 4 semanas mais tarde. A formação de urina continua durante toda a vida fetal; a urina é excretada para dentro da cavidade amniótica e forma um dos componentes do líquido amniótico. Os rins se desenvolvem a partir de duas fontes (Fig. 12-6):

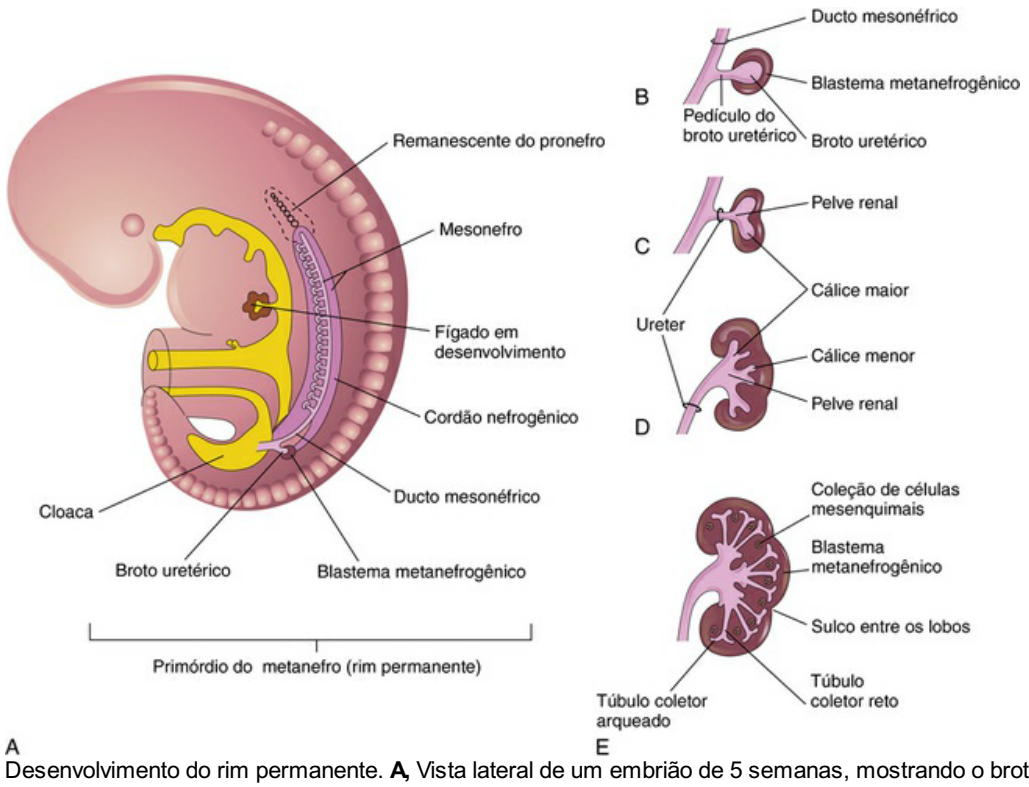


FIGURA 12-6 Desenvolvimento do rim permanente. **A,** Vista lateral de um embrião de 5 semanas, mostrando o broto uretérico, o primórdio do metanefro. **B-E,** Estágios sucessivos do desenvolvimento do broto uretérico (quinta à oitava semanas). Observe o desenvolvimento do rim, ureter, pelve renal, cálices e túbulos coletores.

- O **broto uretérico** (divertículo metanéfrico).
- O **blastema metanefrogênico** (massa metanéfrica de mesênquima).

O **broto uretérico** é um divertículo (evaginação) do **ducto mesonéfrico** próximo da sua entrada na cloaca (Fig. 12-6*A* e *B*). O **blastema metanefrogênico** é derivado da parte caudal do **cordão nefrogênico**. À medida que o broto uretérico se alonga, ele penetra no **blastema**, uma massa de mesênquima metanéfrica.

O *pedículo do broto uretérico* se torna o **ureter** (Fig. 12-6*B*). A parte cranial do broto sofre ramificação repetitiva, resultando na diferenciação do broto nos **túbulos coletores** (Fig. 12-7*A* e *B*, e ver também Fig. 12-6*E*). As quatro primeiras gerações de túbulos aumentam e se tornam confluentes para formar os **cálices maiores** (Fig. 12-6*C* e *D*). As segundas quatro gerações coalescem para formar os **cálices menores**. A extremidade de cada túbulo coletor arqueado induz uma coleção de células mesenquimais no blastema metanefrogênico a formarem pequenas **vesículas metanéfricas** (Fig. 12-7 *A* e *B*). Essas vesículas se alongam e se tornam **túbulos metanéfricos** (Fig. 12-7*B* e *C*).

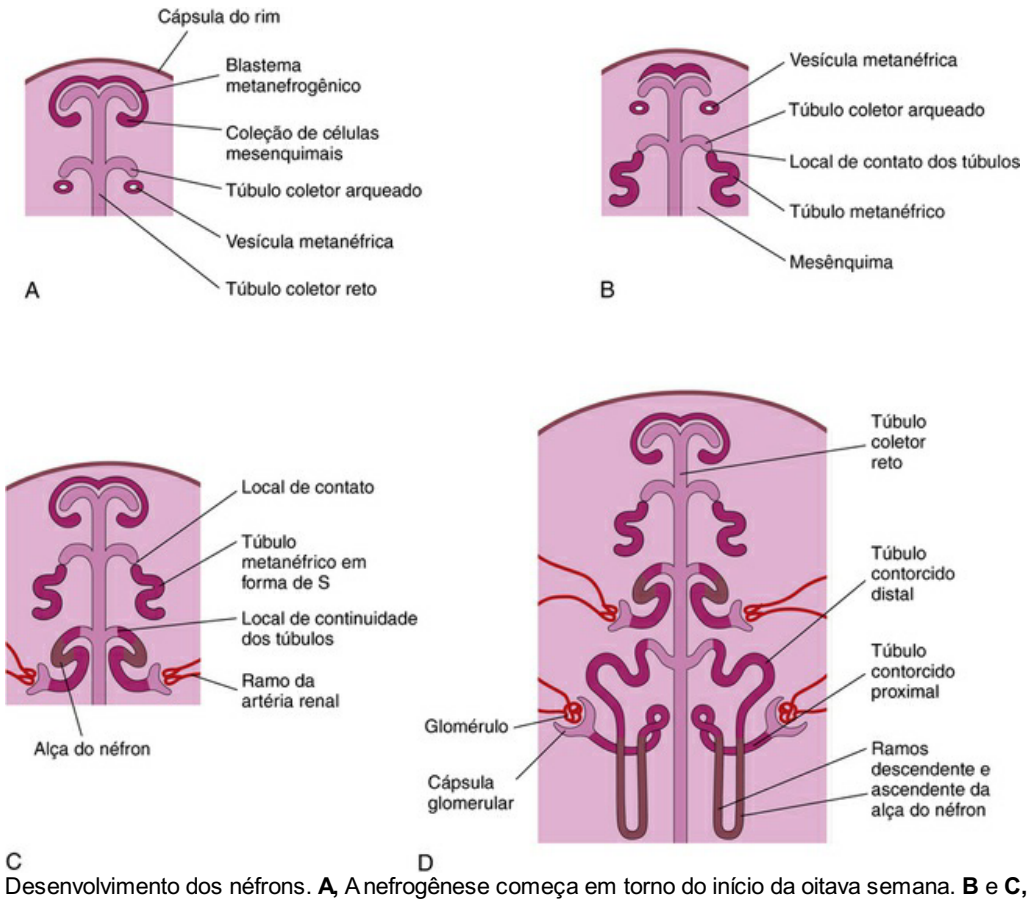


FIGURA 12-7 Desenvolvimento dos néfrons. **A,** A nefrogênese começa em torno do início da oitava semana. **B** e **C,** Observe que os túbulos metanéfricos, os primórdios dos néfrons, se conectam com os túbulos coletores para formar os túbulos uriníferos. **D,** Note que os néfrons são derivados do blastema metanefrogênico e os túbulos coletores são derivados do broto uretérico.

À medida que ocorre ramificação, algumas das células do mesênquima metanéfrico se condensam e formam uma capa de **células de mesênquima**; estas sofrem transição de mesenquimais para epiteliais e se desenvolvem na maior parte do epitélio do néfron. As extremidades proximais dos túbulos são invaginadas pelos **glomérulos.** Os túbulos se diferenciam em túbulos contorcidos proximal e distal; a **alça do néfron (alça de Henle)** e, junto com o **glomérulo** e a **cápsula glomerular,** constituem um **néfron** (Fig. 12-7*D*).

A *proliferação das células progenitoras do néfron e a formação dos néfrons são dependentes da sinalização por BMP7 e Wnt-4 (Notch)/β-catenina.* Cada túbulo contorcido distal faz contato com um túbulo coletor arqueado e os túbulos se tornam confluentes. Um **túbulo urinífero** consiste em duas partes embriologicamente diferentes (Figs. 12-6 e 12-7):

- Um **néfron,** derivado do blastema metanefrogênico.
- Um **túbulo coletor,** derivado do broto uretérico.

Entre a 10ª e a 18ª semanas, o número de **glomérulos** aumenta gradualmente e a seguir aumenta rapidamente até a 36ª semana, quando atinge um limite superior. A formação de néfrons está completa ao nascimento, com cada rim contendo até 2 milhões de néfrons, embora esse número possa variar por um fator de 10. Os néfrons devem durar para sempre porque não são formados novos néfrons após essa época e números limitados podem resultar em consequências importantes para a saúde da criança e do adulto.

Os **rins fetais são subdivididos em lobos** (Fig 12-8). A lobulação usualmente desaparece no fim do primeiro ano da infância à medida que os néfrons aumentam e crescem. O aumento no tamanho do rim após o nascimento resulta principalmente do alongamento dos túbulos contorcidos proximais bem como um aumento do tecido intersticial (Fig. 12-7*D*). A formação de néfrons está completa ao nascimento exceto em bebês prematuros. Embora a filtração glomerular comece aproximadamente na nona semana fetal, *a maturação funcional dos rins e taxas aumentadas de filtração ocorrem após o nascimento.*

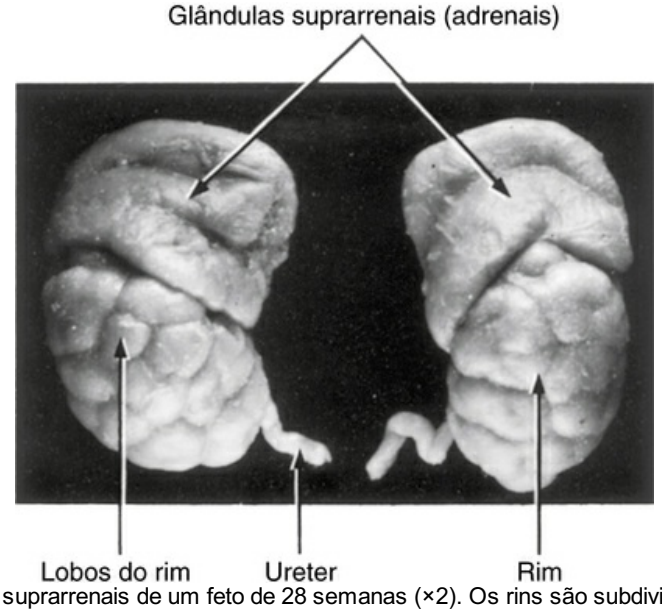


FIGURA 12-8 Rins e glândulas suprarrenais de um feto de 28 semanas (×2). Os rins são subdivididos em lobos; essa divisão normalmente desaparece no fim do primeiro ano. Observe que as glândulas suprarrenais são grandes em comparação com os rins; elas rapidamente se tornarão menores durante o primeiro ano da infância (Fig. 12-27).

A ramificação do broto uretérico é dependente da indução pelo mesênquima metanéfrico. A diferenciação dos néfrons depende da indução pelos túbulos coletores. O **broto uretérico** e o **blastema metanefrogênico** interagem e induzem um ao outro, um processo conhecido como **indução recíproca**, para formar os rins permanentes.

Estudos moleculares, especialmente análises transgênicas de camundongos nocaute, mostram que esse processo envolve dois sistemas principais de sinalização que usam vias moleculares conservadas. Uma pesquisa recente forneceu conhecimento dos eventos moleculares inter-relacionados que regulam o desenvolvimento dos rins (Fig. 12-9). Antes da indução, um fator de transcrição, WT1, é expresso no blastema metanefrogênico suportando a sobrevida do mesênquima até então não induzido. A expressão de Pax2, Eya1 e Sall1 é necessária para a expressão do fator neurotrópico derivado da glia (GDNF) no mesênquima metanéfrico. Os fatores de transcrição vHNF1 (HNF1 β) e GDNF desempenham um papel essencial na indução e ramificação do broto uretérico **(morfogênese ramificada)**. O receptor para GDNF, c-ret, é primeiro expresso no ducto mesonéfrico, porém mais tarde se torna localizado na extremidade do broto uretérico. A ramificação subsequente é controlada por fatores de transcrição, incluindo Emx2 e Pax2, e sinais de fatores de crescimento das famílias Wnt, FGF e BMP. A transformação do mesênquima metanéfrico para as células epiteliais do néfron, **transição mesenquimal-epitelial**, é regulada por fatores mesenquimais, incluindo Wnt4. Estudos recentes mostraram que a mutação do gene do receptor para angiotensina tipo 2 pode contribuir para anormalidades do rim e do trato urinário.

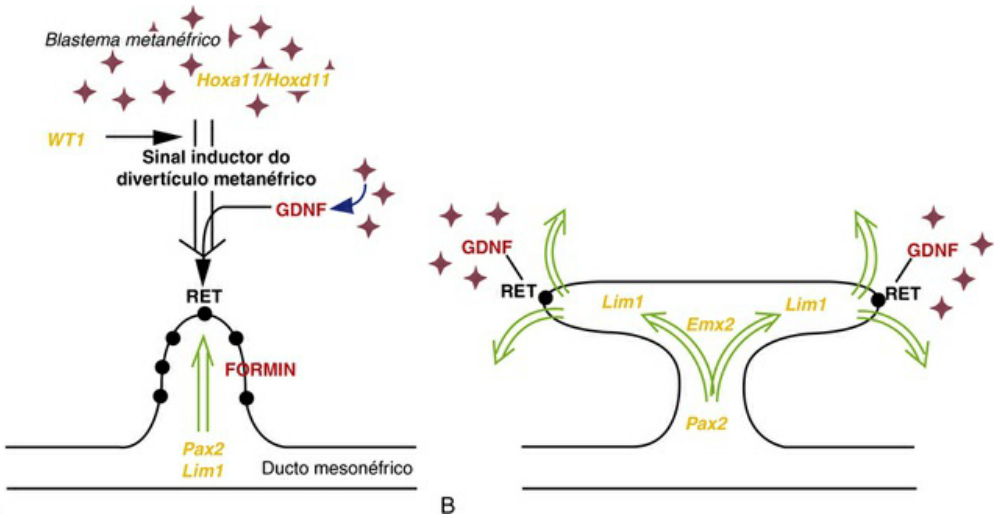


FIGURA 12-9 Controle molecular do desenvolvimento do rim. **A,** O broto uretérico necessita de sinais indutores derivados do blastema metanefrogênico sob controle de fatores de transcrição *(texto amarelo)*, tais como WT1 e moléculas de sinalização *(texto vermelho)*, incluindo o fator neurotrópico derivado da glia *(GDNF)* e seu receptor epitelial, RET. A resposta do broto uretérico normal a esses sinais indutores está sob o controle de fatores de transcrição tais como Pax2, Lim1 e o gene *FORMIN*. **B,** A ramificação do broto uretérico é iniciada e mantida pela interação com o mesênquima sob a regulação de genes tais como *Emx2* e a expressão específica de GDNF e RET nas extremidades do broto uretérico invasor. (De Piscione TD, Rosenblum ND: The malformed kidney: disruption of glomerular and tubular development, *Clin Genet* 56:341, 1999.)

Mudanças Posicionais dos Rins

Inicialmente, os rins permanentes primordiais situam-se próximos um do outro na pelve, ventrais ao sacro (Fig. 12-10*A*). À medida que o abdome e a pelve crescem, os rins gradualmente se posicionam no abdome e se afastam (Fig. 12-10*B* e *C*). Os rins atingem sua posição adulta durante o começo do período fetal (Fig. 12-10*D*). Essa "ascenção" resulta principalmente do crescimento do corpo do embrião caudal aos rins. De fato, a parte caudal do embrião cresce afastando-se dos rins, de modo que eles, progressivamente, ocupam sua posição normal em cada lado da coluna vertebral.

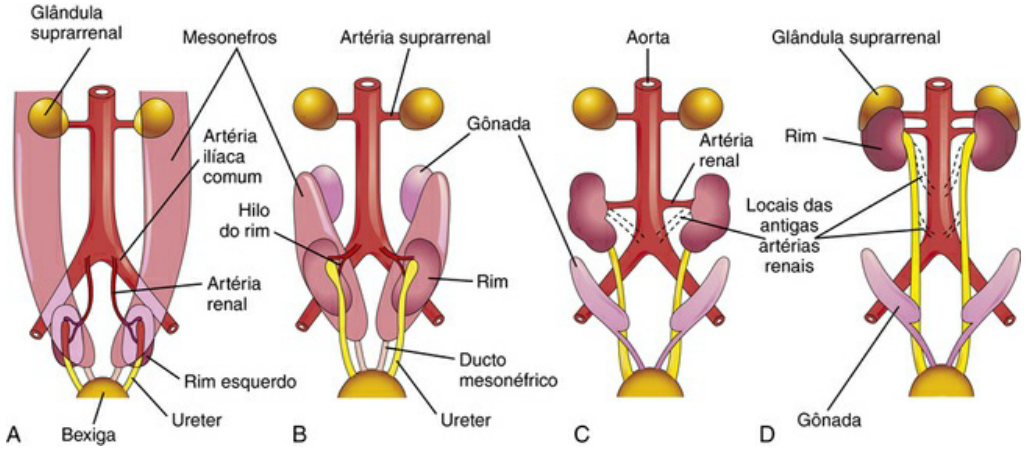


FIGURA 12-10 **A-D,** Vistas ventrais da região abdominopélvica de embriões e fetos (sexta à nona semanas), mostrando a rotação medial e o deslocamento dos rins da pelve para o abdome. **C** e **D,** Note que à medida que os rins se deslocam (ascendem), eles são supridos por artérias em níveis sucessivamente mais altos e que os hilos dos rins, onde entram os nervos e vasos, estão direcionados anteromedialmente.

Inicialmente, o **hilo** de cada rim (depressão do bordo medial), onde os vasos sanguíneos, ureter e nervos entram e saem, situa-se ventralmente, contudo, à medida que os rins mudam de posição, o hilo rota medialmente quase 90°. Pela nona semana, os hilos estão direcionados anteromedialmente (Fig. 12-10*C* e *D*). Finalmente, os rins se tornam estruturas retroperitoneais (externas ao peritônio) na parede abdominal posterior. Nessa época, os rins entram em contato com as glândulas suprarrenais (Fig. 12-10*D*).

Alterações no Suprimento Sanguíneo dos Rins

Durante as alterações nas posições dos rins, estes recebem seu suprimento sanguíneo de vasos que estão próximos a eles. Inicialmente, as **artérias renais** são ramos das **artérias ilíacas comuns** (Fig. 12-10*A* e *B*). Mais tarde, os rins recebem seu suprimento sanguíneo da extremidade distal da **aorta abdominal** (Fig. 12-10*B*). Quando os rins são localizados em um nível mais alto, eles recebem novos ramos da aorta (Fig. 12-10*C* e *D*). Normalmente, os ramos caudais dos vasos renais sofrem involução e desaparecem.

As posições dos rins se tornam fixas, uma vez que os rins entram em contato com as glândulas suprarrenais na nona semana. Os rins recebem seus ramos arteriais mais craniais da **aorta abdominal**; esses ramos se tornam as **artérias renais** permanentes. A artéria renal direita é mais longa e muitas vezes está em uma posição mais superior que a artéria renal esquerda.

Artérias renais acessórias

As variações comuns no suprimento sanguíneo dos rins refletem a maneira pela qual o suprimento sanguíneo se altera continuamente durante a vida embrionária e fetal inicial (Fig. 12-10). Aproximadamente 25% dos rins adultos têm duas a quatro artérias renais. **Artérias renais acessórias (supranumerárias)** usualmente se originam da aorta superior ou inferior à artéria renal principal acompanhando-a até o hilo do rim (Fig 12-11*A, C* e *D*). Artérias acessórias também podem entrar nos rins diretamente, usualmente pelo polo superior ou inferior (Fig. 12-11*B*). Uma artéria acessória para o polo inferior (artéria renal polar) pode cruzar anteriormente ao ureter e obstruí-lo, causando **hidronefrose**, ou distensão da pelve e cálices renais com urina. Se a artéria entrar no polo inferior do rim direito, ela usualmente cruza anteriormente à veia cava inferior e ureter.

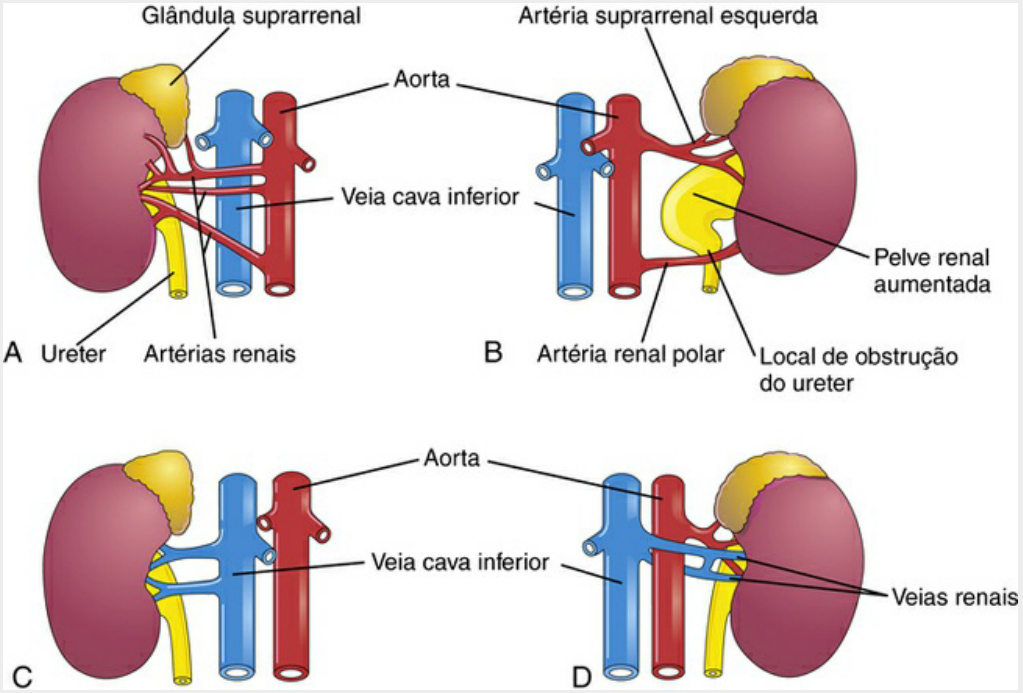


FIGURA 12-11 Variações comuns dos vasos renais. **A,** Artérias renais múltiplas. **B,** Note o vaso acessório entrando no polo inferior do rim e que ele está obstruindo o ureter e produzindo uma pelve renal aumentada. **C** e **D,** Veias renais supranumerárias.

As **artérias renais acessórias** são artérias terminais; consequentemente se uma artéria acessória for danificada ou ligada, a parte do rim suprida por ela se tornará isquêmica. Artérias acessórias são aproximadamente duas vezes mais comuns que veias acessórias.

Anomalias congênitas dos rins e ureteres

Algum tipo de defeito dos rins e ureteres ocorre em 3% a 4% dos recém-nascidos. Defeitos em forma e posição são mais comuns. Muitos defeitos do trato urinário fetal podem ser detectados antes do nascimento por ultrassonografia.

Agenesia Renal

Agenesia (ausência) renal unilateral ocorre aproximadamente uma vez em cada 1.000 recém-nascidos.

Homens são afetados mais frequentemente que mulheres, e o rim esquerdo é, em geral, o que está ausente (Figs. 12-12 *A* e *B* e 12-13*A*). A agenesia renal unilateral muitas vezes não causa sintomas e, geralmente, não é descoberta durante a infância porque o outro rim usualmente sofre hipertrofia compensatória e executa a função do rim que está faltando. Deve-se suspeitar de agenesia renal unilateral em bebês com uma única artéria umbilical (Capítulo 7, Fig. 7-18).

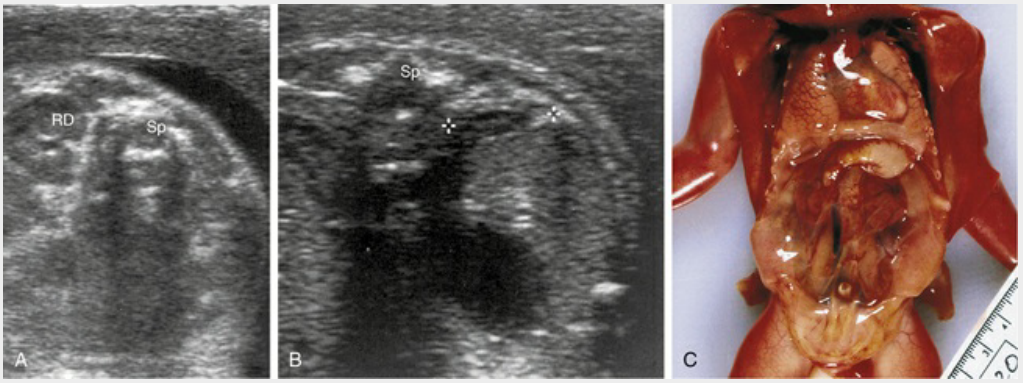


FIGURA 12-12 Ultrassonografias de um feto com agenesia renal unilateral. **A,** Imagem transversal ao nível da região lombar da coluna vertebral *(Sp)* mostrando o rim direito *(RD)* mas não o rim esquerdo. **B,** Imagem transversal em um nível ligeiramente mais alto mostrando a glândula suprarrenal esquerda *(entre os cursores)* dentro da fossa renal esquerda. **C,** Feto masculino dissecado de 19,5 semanas com agenesia renal bilateral (**A** e **B,** De Mahony BS: Ultrasound evaluation of the fetal genitourinary system. In Callen PW, editor: *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*, ed 3, Philadelphia, 1994, Saunders.)

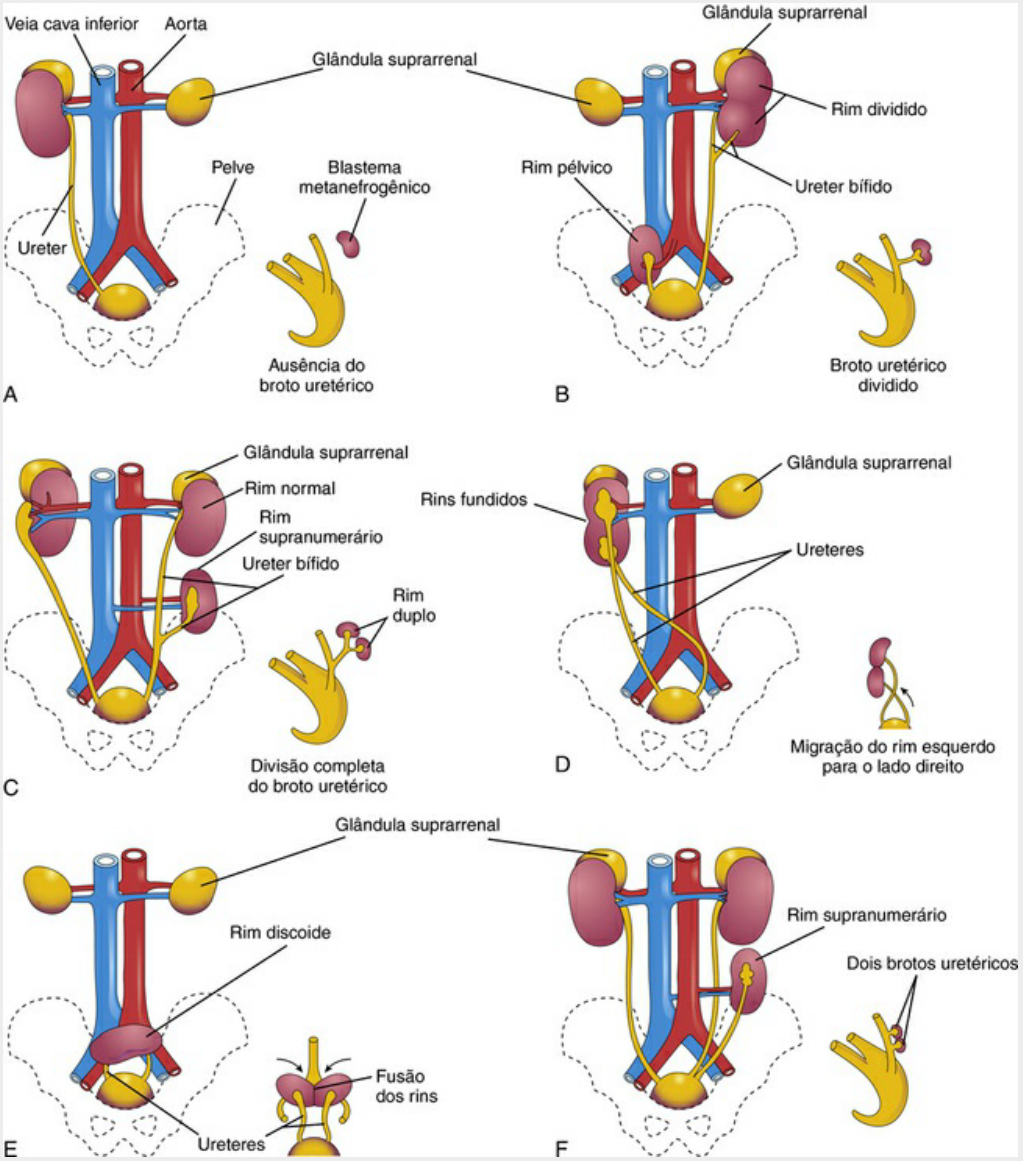


FIGURA 12-13 Ilustrações de vários defeitos congênitos do sistema urinário. O pequeno esboço à direita inferior de cada desenho ilustra a base embriológica provável do defeito. **A,** Agenesia renal unilateral. **B,** *Lado direito,* rim pélvico; *lado esquerdo,* rim dividido com um ureter bífido. **C,** *Lado direito,* má rotação do rim; o hilo está voltado lateralmente. *Lado esquerdo,* ureter bífido e rim supranumerário. **D,** Ectopia renal cruzada. O rim esquerdo cruzou para o lado direito e se fundiu com o rim direito. **E,** Rim pélvico (rim discoide), resultando da fusão dos rins enquanto eles estavam na pelve. **F,** Rim esquerdo supranumerário resultando do desenvolvimento de dois brotos uretéricos.

Agenesia renal bilateral (Fig. 12-12*C*) é associada ao oligoidrâmnio, uma condição que se desenvolve porque pouca ou nenhuma urina é excretada para a cavidade amniótica. Essa condição ocorre aproximadamente uma vez em 3.000 nascimentos e é incompatível com a vida pós-natal. Cerca de 20% dos casos de **síndrome de Potter** são causados por agenesia renal bilateral. Esses bebês têm uma aparência facial característica: os olhos são largamente separados e apresentam **pregas palpebronasais** (pregas epicânticas), as orelhas estão em posição baixa, o nariz é largo e chato, o queixo é recuado, e há anormalidades dos membros respiratórios. Bebês com agenesia renal bilateral geralmente morrem logo após o nascimento de hipoplasia pulmonar que leva à insuficiência respiratória.

A agenesia renal resulta quando os brotos uretéricos não se desenvolvem ou os primórdios (pedículos dos brotos) dos ureteres degeneram. A falha dos brotos em penetrar no **blastema metanefrogênico** resulta em falha do desenvolvimento do rim porque os néfrons não são induzidos pelos túbulos coletores a se desenvolverem a partir do blastema. A agenesia renal provavelmente tem uma causa multifatorial. Há evidência clínica de que a involução *in utero* completa de **rins policísticos** (muitos cistos) poderia levar à agenesia renal, com um ureter com uma terminação cega no mesmo lado.

Rim Mal Rotado

Se um rim deixar de rotar, o hilo fica posicionado anteriormente, isto é, o rim fetal retém sua posição embrionária (Figs. 12-10*A* e 12-13*C*). Se o hilo se posiciona posteriormente, a rotação do rim prosseguiu

excessivamente; se ele der face lateralmente, ocorreu rotação lateral em vez de medial. A rotação anormal dos rins é muitas vezes associada aos rins ectópicos.

Rins Ectópicos

Um ou ambos os rins podem estar em posição anormal (Fig. 12-13*B, E* e *F*). **A maioria dos rins ectópicos** estão localizados na pelve (Fig. 12-14), mas alguns ficam na parte inferior do abdome. Rins pélvicos e outras formas de ectopia resultam da falha dos rins em ascender. **Rins pélvicos** são próximos um do outro e usualmente se fundem para formar um rim discoide ("panqueca") (Fig. 12-13*E*). Rins ectópicos recebem seu suprimento sanguíneo de vasos sanguíneos perto deles (artérias ilíacas internas ou externas e/ou aorta abdominal). Eles são frequentemente supridos por vários vasos. Às vezes, um rim cruza para o outro lado, resultanto em **ectopia renal cruzada** e 90% desses rins são fundidos (Fig. 12-15). Um tipo incomum de rim anormal é o **rim fundido unilateral**. Nesses casos, os rins em desenvolvimento se fundem após deixarem a pelve, e um rim atinge sua posição normal, carregando consigo o outro rim (Fig. 12-13*D*).

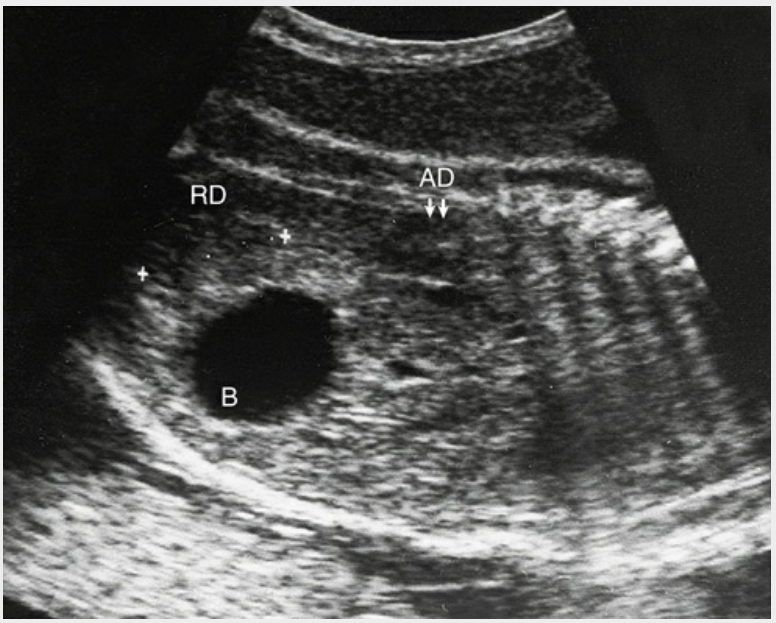


FIGURA 12-14 Ultrassonografia da pelve de um feto de 29 semanas. Observe a posição baixa do rim direito (RK) próximo da bexiga urinária (BL). Esse rim pélvico resultou da sua falta de ascensão durante a sexta à nona semanas. Observe a localização normal da glândula suprarrenal direita (AD), que se desenvolve separadamente do rim.

FIGURA 12-15 Tomografia computadorizada mostrando malformação renal congênita em uma mulher de 69 anos de idade. A ectopia renal fundida cruzada é uma anomalia na qual os rins são fundidos e localizados no mesmo lado da linha média. (De Di Muzzio B: Crossed fused renal ectopia. *Radiopaedia.org*. Acessed October 8, 2014.)

Rim em Ferradura

Em 0,2% da população, os polos dos rins são fundidos; usualmente são os polos inferiores que se fundem. O grande rim em forma de U geralmente se localiza na região púbica, anterior às vértebras lombares inferiores (Fig. 12-16*A*). A ascensão normal dos rins fundidos é impedida porque eles ficam presos pela raiz da artéria mesentérica inferior (Fig. 12-16*B*).

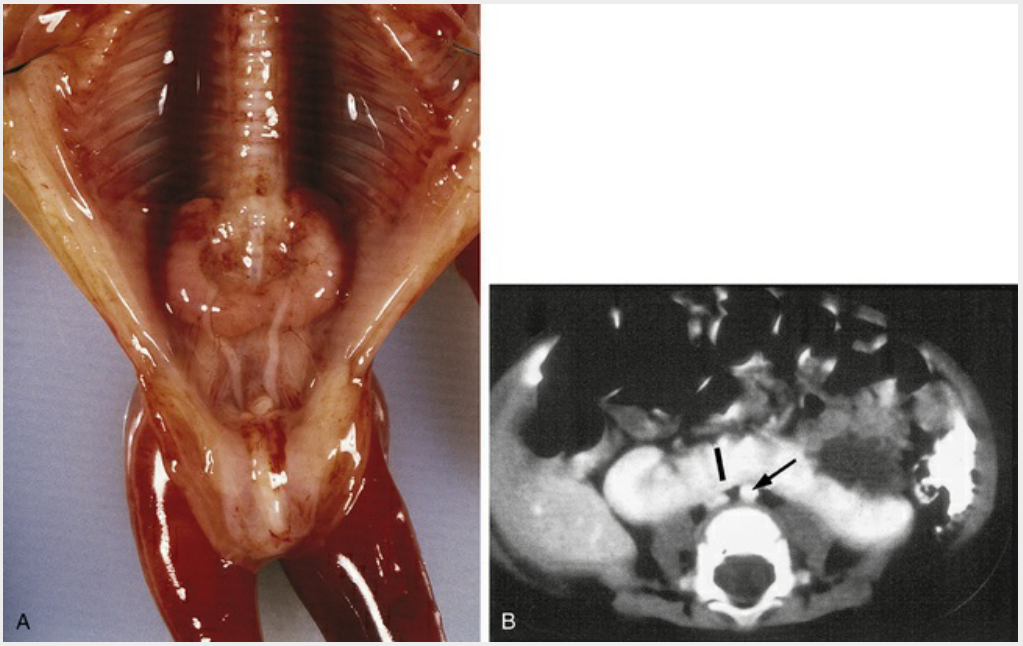


FIGURA 12-16 **A,** Rim em ferradura no abdome inferior de um feto feminino de 13 semanas. **B,** Tomografia computadorizada com contraste do abdome de um bebê com rim em ferradura. Note o istmo (vascular) de tecido renal *(linha vertical grossa)* conectando os rins direito e esquerdo imediatamente anterior à aorta *(seta)* e veia cava inferior.

Um **rim em ferradura** usualmente não produz sintomas porque o seu sistema coletor se desenvolve normalmente e os ureteres entram na bexiga. Se o fluxo de urina for impedido, pode aparecer sinais e

sintomas de obstrução e/ou infecção. Aproximadamente 7% das pessoas com **síndrome de Turner** têm rins em ferradura (Figs. 20-3 e 20-4).

Duplicações do Trato Urinário

Duplicações da parte abdominal do ureter e pelve renal são comuns (Fig. 12-13*F*). Esses defeitos resultam da divisão anormal do broto uretérico. A divisão incompleta resulta em um rim dividido com um ureter bífido (Fig. 12-13*B*). A divisão completa resulta em um rim duplo com um ureter bífido (ver Fig. 12-13*C*) ou ureteres separados (Fig. 12-17). Um **rim supranumerário** com seu próprio ureter, o que é raro, provavelmente resulta da formação de dois brotos uretéricos (Fig. 12-13*F*).

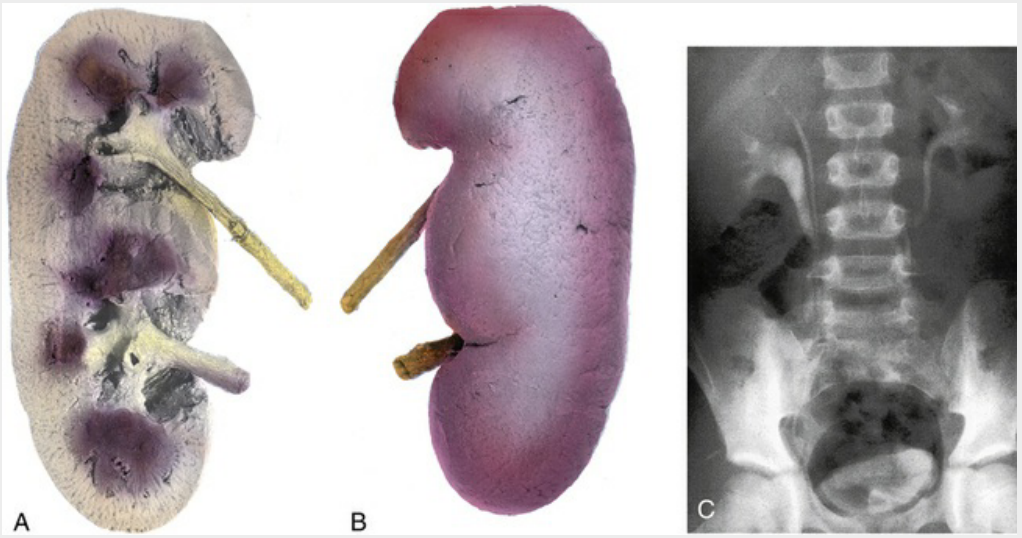


FIGURA 12-17 Um rim duplo com dois ureteres e duas pelves renais. **A,** Secção longitudinal através do rim mostrando duas pelves e cálices renais. **B,** Superfície anterior do rim. **C,** A urografia intravenosa mostrando duplicação do rim e ureter direitos em um menino de 10 anos. As extremidades distais do ureter direito são fundidas ao nível da primeira vértebra sacral.

Ureter Ectópico

Um **ureter ectópico** não se abre na bexiga urinária. Em homens, o ureter se abrirá no *colo da bexiga* ou na *parte prostática* da uretra. O ureter pode também entrar no *ducto deferente, utrículo prostático* ou *glândula seminal*. Em mulheres, o ureter ectópico pode também se abrir no colo da bexiga ou na *uretra, vagina* ou *vestíbulo (cavidade)* da *vagina* (Fig. 12-18). A incontinência é a queixa comum resultante de um ureter ectópico porque o fluxo da urina pelo orifício do ureter não entra na bexiga; em vez disso ela está continuamente gotejando da uretra, em homens, e da uretra e/ou vagina, em mulheres.

FIGURA 12-18 Ureter ectópico em uma menina. O ureter entra no vestíbulo da vagina próximo ao orifício uretral externo. Um cateter ureteral fino *(seta)* com marcas transversais foi introduzido através do orifício uretérico para dentro do ureter ectópico. Essa menina tinha um padrão normal de micção e gotejamento constante de urina. (De Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, editors: *Nelson textbook of pediatrics*, ed 15, Philadelphia, 1996, Saunders.)

Um ureter ectópico resulta quando o ureter não é incorporado no **trígono** entre as aberturas dos ureteres na parte posterior da bexiga urinária. Em vez disso, ele é carregado caudalmente com o ducto mesonéfrico e é incorporado na parte pélvica média da parte vesical do seio urogenital. Uma vez que essa parte do seio se torna a uretra prostática em homens e a uretra em mulheres, a localização de orifícios uretéricos ectópicos é compreensível. Quando dois ureteres se formam em um lado (Fig. 12-17), eles usualmente se abrem na bexiga urinária (Fig. 12-13*F*).

Doenças Renais Císticas

Na **doença policística renal autossômica recessiva** (1 em 20.000 nascidos vivos), diagnosticada ao nascimento ou *in* utero por ultrassonografia, ambos os rins contêm muitos cistos pequenos (Fig. 12-19*A*), o que resulta em **insuficiência renal.** A morte do bebê pode ocorrer logo depois do nascimento, com 25% dos casos associados com hipoplasia pulmonar; entretanto, mais de 80% desses bebês têm sobrevivido além de 1 ano devido a diálise pós-natal e transplante renal. A maioria dos casos se deve a uma mutação do gene *PKHD1* que resulta em rim policístico e fibrose hepática congênita.

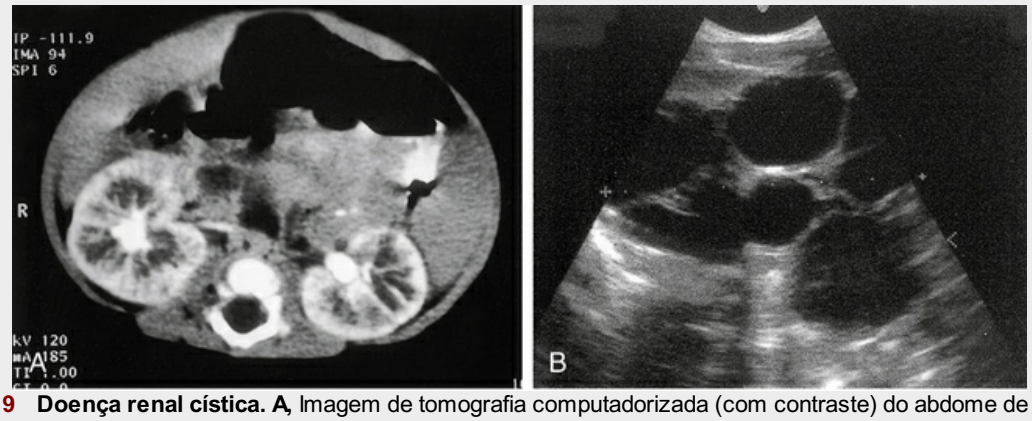


FIGURA 12-19 **Doença renal cística. A,** Imagem de tomografia computadorizada (com contraste) do abdome de um bebê masculino de 5 meses de idade com doença dos rins policísticos recessiva autossômica. Note a ectasia linear (cistos) dos túbulos coletores. **B,** Ultrassonografia do rim esquerdo de um bebê masculino de 15 dias de idade mostrando múltiplos cistos não comunicantes sem tecido renal (rim displástico multicístico unilateral).

A **doença renal displástica multicística** resulta de dismorfologia, desenvolvimento anormal do sistema renal (Fig. 12-19*B*). O prognóstico para a maioria das crianças com essa doença geralmente é bom, pois a doença é unilateral em 75% dos casos. Nessa doença renal são vistos menos cistos do que na doença de rins policísticos autossômica recessiva, e eles variam em tamanho de alguns milímetros a muitos centímetros no mesmo rim. Admitia-se que os cistos eram o resultado de uma falha do broto uretérico em se unir aos

túbulos derivados do blastema metanefrogênico. Agora se considera que as estruturas císticas são amplas dilatações de partes contínuas dos néfrons, particularmente das **alças dos néfrons** (de Henle).

Desenvolvimento da Bexiga Urinária

Para fins descritivos, o **seio urogenital** é dividido em três partes (Fig. 12-20*C*):

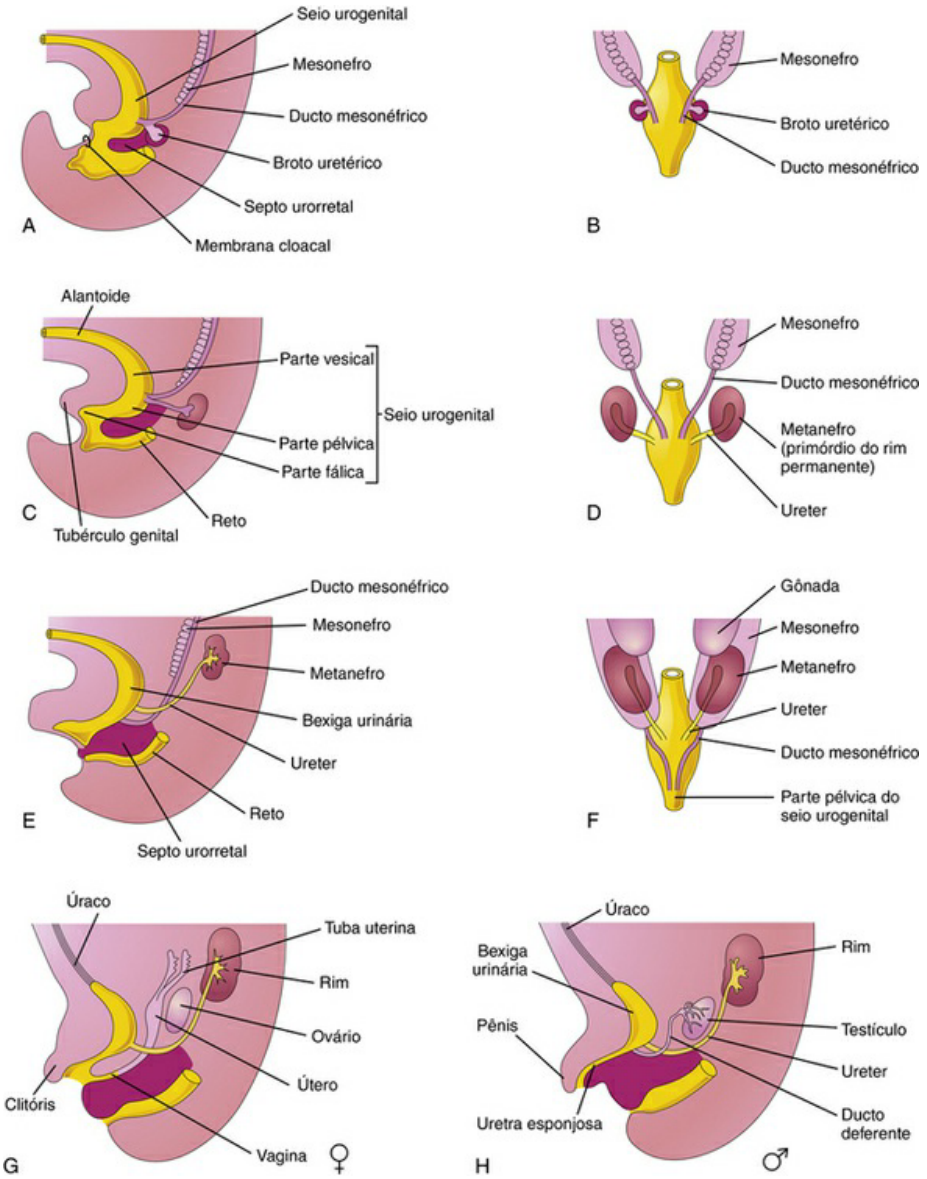


FIGURA 12-20 **A,** Vista lateral de um embrião de 5 semanas mostrando a divisão da cloaca pelo septo urorretal formando o seio urogenital e o reto. **B, D** e **F,** Vistas dorsais mostrando o desenvolvimento dos rins e da bexiga e as mudanças na localização dos rins. **C, E, G** e **H,** Vistas laterais. Os estágios mostrados em **G** e **H** são alcançados por volta da 12ª semana.

- Uma **parte vesical** que forma a maior parte da bexiga urinária e é contínua com a alantoide.
- Uma **parte pélvica** que se torna a uretra no colo da bexiga; a parte prostática da uretra em homens e a uretra inteira em mulheres.
- Uma **parte fálica** que cresce na direção do tubérculo genital (primórdio do pênis ou do clitóris; Figs. 12-20*C* e 12-37).

A bexiga se desenvolve principalmente a partir da **parte vesical do seio urogenital** (Fig. 12-20*C*). O epitélio inteiro da bexiga é derivado do endoderma da parte vesical do **seio urogenital**, ou parte ventral da cloaca (Fig. 12-20*C*). As outras camadas da sua parede se desenvolvem do mesênquima esplâncnico adjacente.

Inicialmente, a bexiga é contínua com a **alantoide**, a membrana fetal desenvolvida a partir do intestino posterior (Fig. 12-20*C*). A alantoide logo se constringe e se torna um cordão fibroso espesso, o **úraco**. Ele se estende do ápice da bexiga ao **umbigo** (Fig. 12-21, e ver também Fig. 12-20*G* e H*)*. Em adultos, o úraco é

representado pelo **ligamento umbilical mediano**.

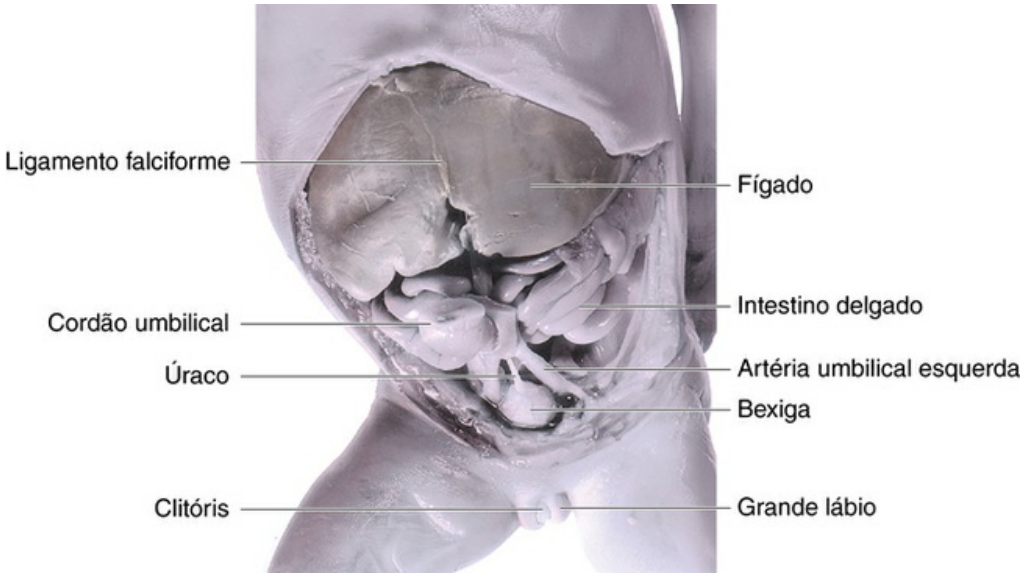


FIGURA 12-21 Abdome e pelve dissecados de um feto feminino de 18 semanas, mostrando a relação do úraco à bexiga urinária e artérias umbilicais.

À medida que a bexiga aumenta, partes distais dos **ductos mesonéfricos** são incorporadas à sua parede dorsal (Fig. 12-20*B-H*). Esses ductos contribuem para a formação do tecido conjuntivo no trígono da bexiga. Como esses ductos são absorvidos, os ureteres se abrem separadamente para dentro da bexiga urinária (Fig. 12-20*C-H*). Em parte, por causa da tração exercida pelos rins à medida que eles ascendem, os orifícios dos ureteres se movem superolateralmente e entram obliquamente através da base da bexiga (Fig. 12-20*F*). Nos homens, os orifícios dos ductos movem-se juntos e entram na parte prostática da uretra à medida que as extremidades caudais dos ductos tornam-se os **ductos ejaculatórios** (Fig. 12-33*A*). Nas mulheres, as extremidades distais dos ductos mesonéfricos degeneram-se (Fig. 12-33*B*).

Em bebês e crianças, a bexiga urinária, mesmo quando vazia, situa-se no abdome. Ela começa a entrar na pelve maior por volta dos 6 anos de idade; entretanto, a bexiga só entra na pelve menor e se torna um órgão pélvico após a puberdade. O **ápice da bexiga** em adultos é contínuo com o **ligamento umbilical mediano**, que se estende posteriormente ao longo da superfície posterior da parede abdominal anterior.

Defeitos congênitos do úraco

Em bebês, um remanescente da luz pode persistir na parte inferior do úraco. Em aproximadamente 50% dos casos, a luz é contínua com a cavidade da bexiga. Remanescentes do revestimento epitelial do úraco podem dar origem a **cistos do úraco** (Fig. 12-22*A*), os quais não são usualmente detectados, exceto durante uma autópsia, a menos que os cistos se tornem infectados e aumentados. A extremidade inferior patente do úraco pode se dilatar formando um **seio do úraco** que se abre para dentro da bexiga. A luz na parte superior do úraco pode também permanecer patente e formar um **seio do úraco** que se abre no umbigo (Fig. 12-22*B*). Muito raramente, o úraco inteiro permanece patente e forma uma fístula do úraco que permite que a urina escape pelo orifício umbilical (Fig. 12-22*C*).

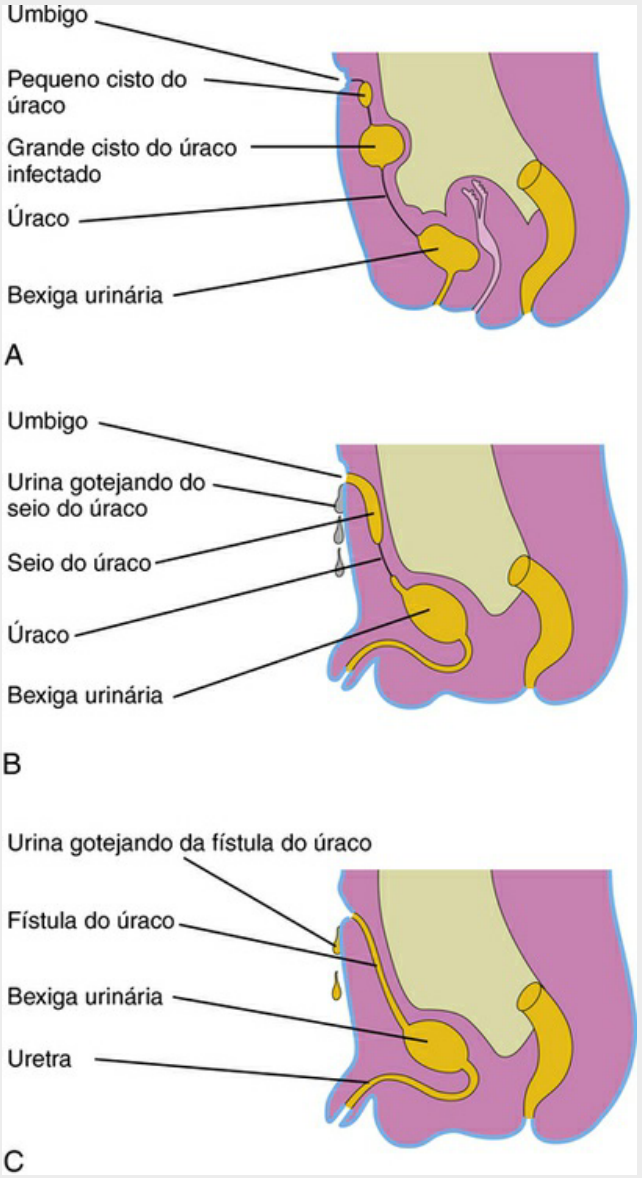


FIGURA 12-22 Anomalias do úraco. **A,** Cistos do úraco; o local comum deles é na extremidade superior do úraco, imediatamente inferior ao umbigo. **B,** Dois tipos de seio do úraco estão mostrados: um se abre para a bexiga e o outro se abre no umbigo. **C,** Uma fístula do úraco conecta a bexiga e o umbigo.

Megaciste congênita

Uma bexiga urinária patologicamente grande, **megacisto** (megalocisto), pode resultar de uma afecção congênita do broto uretérico, a qual pode ser associada à dilatação da pelve renal. A bexiga grande também pode resultar de valvas uretrais posteriores (Fig. 12-23). Muitos bebês com megacisto sofrem de insuficiência renal no início da infância.

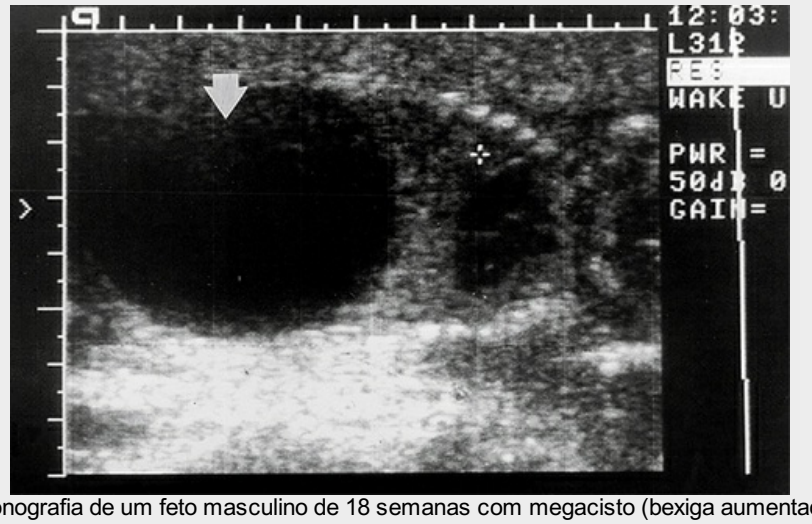


FIGURA 12-23 Ultrassonografia de um feto masculino de 18 semanas com megacisto (bexiga aumentada) causada por valvas uretrais posteriores. A cruz está colocada no quarto espaço intercostal, nível no qual o diafragma está elevado por essa bexiga fetal muito grande (*seta;* preto = urina). Nesse caso, o feto sobreviveu em virtude da colocação de um cateter "rabo de porco" dentro da bexiga fetal, possibilitando a drenagem de urina para dentro da cavidade amniótica.

Extrofia da bexiga

Extrofia da bexiga, um defeito congênito muito raro, ocorre aproximadamente uma em cada 10.000 a 40.000 nascimentos. A extrofia (eversão) da bexiga usualmente ocorre em homens (Fig. 12-24). A exposição ou a protrusão da superfície mucosa da parede posterior da bexiga caracteriza esse defeito. O trígono da bexiga e os orifícios uretéricos são expostos, e a urina goteja intermitentemente da bexiga evertida.

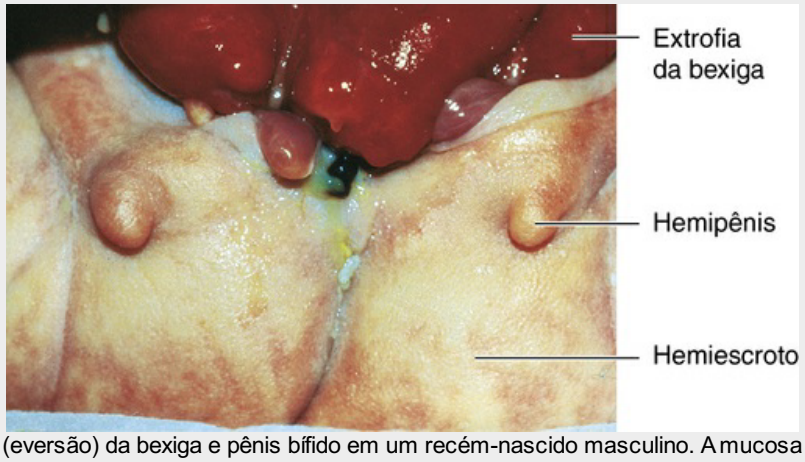


FIGURA 12-24 Extrofia (eversão) da bexiga e pênis bífido em um recém-nascido masculino. A mucosa vesical vermelha é visível e as metades do pênis e escroto são largamente separadas.

A **extrofia da bexiga**, uma deficiência da parede abdominal anterior, é causada pelo fechamento mediano incompleto da parte inferior da parede (Fig. 12-25). O defeito compromete ambas: a parede abdominal e a parede anterior da bexiga urinária. O defeito resulta da falha da migração do mesoderma entre o ectoderma e o endoderma da parede abdominal (Fig. 12-25*B* e *C*). Como resultado, as partes inferiores dos músculos retos são ausentes e os músculos oblíquo externo e interno e transverso do abdome são deficientes.

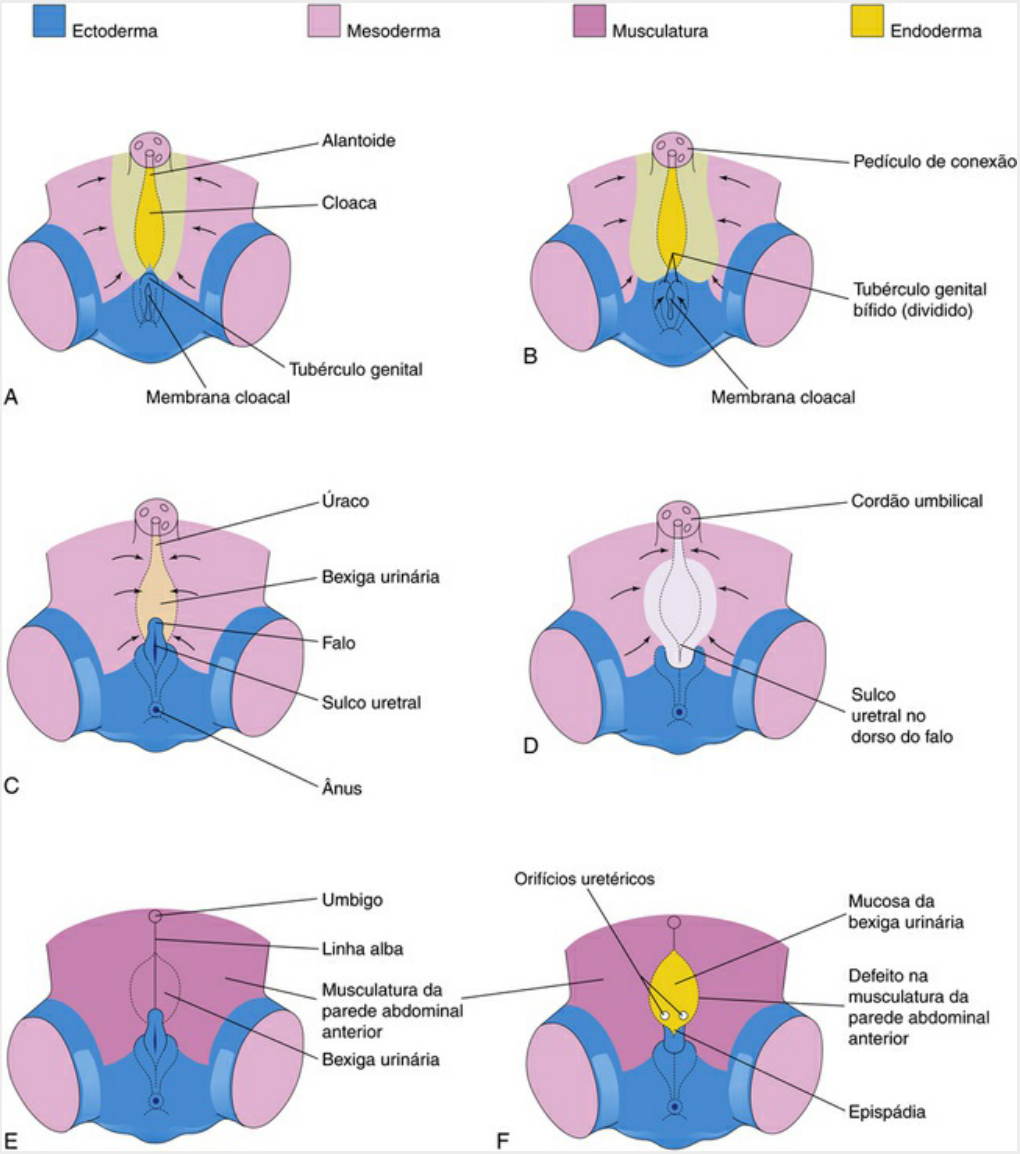


FIGURA 12-25 **A, C,** e **E,** Estágios normais do desenvolvimento da parede abdominal infraumbilical e do pênis durante a quarta à oitava semanas. **B, D,** e **F,** Estágios prováveis do desenvolvimento de epispádia e extrofia da bexiga. **B** e **D,** Note que o mesoderma não se estende para dentro da parede abdominal anterior à bexiga urinária. Também observe que o tubérculo genital está localizado em uma posição mais caudal do que a usual, e o sulco uretral se formou na superfície dorsal do pênis. **F,** O ectoderma superficial e a parede anterior da bexiga se romperam, resultando em exposição da parede posterior da bexiga. Note que a musculatura da parede abdominal anterior está presente em cada lado do defeito. Baseado em Patten BM, Barry A: The genesis of exstrophy of the bladder and espispadias, *Am J Anat* 90:35, 1952.)

Nenhum músculo ou tecido conjuntivo se forma na parede anterior do abdome sobre a bexiga urinária. A **ruptura da membrana cloacal** resulta em comunicação ampla entre o exterior e a membrana mucosa da bexiga. A ruptura da membrana antes da ruptura da membrana cloacal produz **extrofia da cloaca**, resultando em exposição da parede posterior da bexiga (Fig. 12-25*F*).

Desenvolvimento da Uretra

O epitélio da maior parte da uretra masculina e da uretra feminina inteira é derivado do endoderma do **seio urogenital** (Figs. 12-20*E* e *H* e 12-26). A parte distal da uretra na **glande do pênis** é derivada de um cordão sólido de células ectodérmicas, o qual cresce para dentro a partir da extremidade da glande do pênis e se une ao resto da uretra esponjosa (Fig. 12-26*A-C*). Consequentemente, o epitélio da parte terminal da uretra é derivado do ectoderma da superfície. O tecido conjuntivo e o músculo liso da uretra em ambos os sexos são derivados do mesênquima esplâncnico.

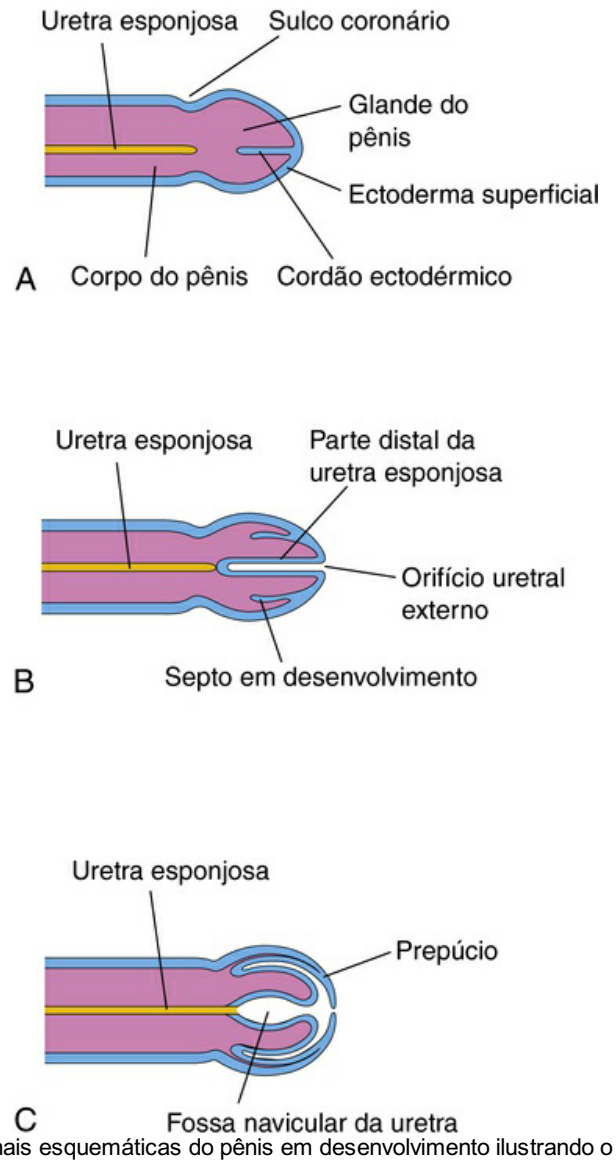


FIGURA 12-26 Secções longitudinais esquemáticas do pênis em desenvolvimento ilustrando o desenvolvimento do prepúcio e a parte distal da uretra esponjosa. **A.** Com 11 semanas. **B,** Com 12 semanas. **C,** Com 14 semanas. O epitélio da uretra esponjosa tem uma dupla origem; a maior parte dele é derivada do endoderma da parte fálica do seio urogenital; a parte distal da uretra revestindo a fossa navicular é derivada do ectoderma superficial.

Desenvolvimento das glândulas suprarrenais

O córtex e a medula das **glândulas suprarrenais** (glândulas adrenais) têm origens diferentes (Fig. 12-27). O **córtex** se desenvolve a partir do mesênquima e a **medula** se desenvolve a partir de células da crista neural. Durante a sexta semana, o córtex começa como uma agregação de células mesenquimais em cada lado do embrião entre a raiz do mesentério dorsal e a gônada em desenvolvimento (Fig. 12-29C). As células que formam a medula são derivadas de um gânglio simpático adjacente, o qual é derivado de **células da crista neural.**

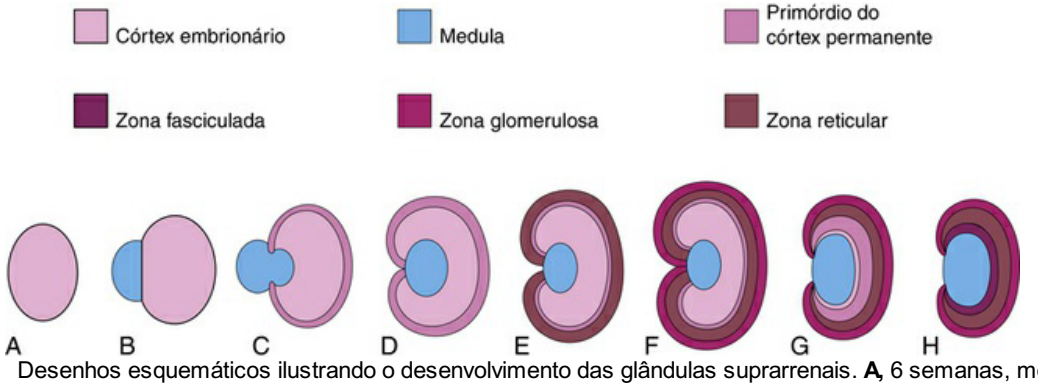


FIGURA 12-27 Desenhos esquemáticos ilustrando o desenvolvimento das glândulas suprarrenais. **A,** 6 semanas, mostrando o primórdio mesodérmico do córtex embrionário. **B,** 7 semanas, mostrando a adição de células da crista neural. **C,** 8 semanas, mostrando o córtex fetal e o córtex permanente inicial começando a encapsular a medula. **D** e **E,** Estágios posteriores de encapsulação da medula pelo córtex. **F,** Glândula de um recém-nascido, mostrando o córtex fetal e duas zonas de córtex permanente. **G,** Com 1 ano, o córtex quase desapareceu. **H,** Aos 4 anos, mostrando o padrão adulto das zonas corticais. Note que o córtex desapareceu e a glândula é muito menor do que era ao nascimento **(F).**

Inicialmente, as células da crista neural formam uma massa no lado medial do córtex embrionário (Fig. 12-27*B*). À medida que elas são rodeadas pelo córtex, as células se diferenciam nas células secretoras da medula suprarrenal. Posteriormente, mais células mesenquimais se originam do mesotélio (uma camada única de células achatadas) e envolvem o córtex. Essas células dão origem ao córtex permanente da glândula suprarrenal (Fig. 12-27*C*).

Estudos imuno-histoquímicos identificaram uma "zona transicional" que é localizada entre o córtex permanente e o córtex fetal. Foi sugerido que a **zona fasciculada** é derivada dessa terceira camada. A **zona glomerulosa** e a zona fasciculada estão presentes ao nascimento, mas a **zona reticular** não é reconhecível até o término do terceiro ano (Fig. 12-27*H*).

Em relação ao peso corporal, as **glândulas suprarrenais** do feto são 10 a 20 vezes maiores que as glândulas adultas e são grandes em comparação com os rins (Figs. 12-3 e 12-8). Essas grandes glândulas resultam do tamanho extenso do córtex fetal, o qual produz **precursores esteroides** que são usados pela placenta para **síntese de estrogênio**. A medula suprarrenal permanece relativamente pequena até o nascimento.

A glândulas suprarrenais rapidamente se tornam menores à medida que o córtex fetal regride durante o primeiro ano da infância (Fig. 12-27*H*). As glândulas perdem aproximadamente um terço do seu peso durante as primeiras 2 a 3 semanas do período neonatal, e elas não recuperam o seu peso original até o fim do segundo ano.

Hiperplasia suprarrenal congênita e síndrome adrenogenital

Um aumento anormal das células do córtex suprarrenal resulta em **produção excessiva de androgênio** durante o período fetal. Em mulheres, isso causa, usualmente, masculinização da genitália externa (Fig. 12-28). Os bebês homens afetados têm genitália externa normal e a síndrome pode passar despercebida no começo da infância. Mais tarde na infância, em ambos os sexos, o excesso de androgênio leva ao crescimento rápido e à maturação esquelética acelerada.

FIGURA 12-28 Genitália externa de uma menina de 6 anos de idade mostrando um clitóris aumentado e grandes lábios fundidos que formaram uma estrutura semelhante a um escroto. A *seta* indica a abertura para dentro do seio urogenital. Essa extrema masculinização é o resultado de hiperplasia suprarrenal congênita.

A **síndrome adrenogenital,** associada à **hiperplasia suprarrenal (adrenal) congênita (HAC)**, manifesta-se em várias formas que podem ser correlacionadas com deficiências enzimáticas da **biossíntese do cortisol.** HAC, na realidade, descreve um grupo de **doenças recessivas autossômicas** que resultam em **virilização** (formação de características masculinas) de fetos femininos. A HAC é causada por uma mutação geneticamente determinada no gene do citocromo P450c21-esteroide 21-hidroxilase, o que resulta em uma deficiência de enzimas do córtex da suprarrenal que são necessárias para a biossíntese de vários hormônios esteroides. A produção reduzida de hormônio resulta em uma liberação aumentada de **adrenocorticotropina** da glândula hipófise anterior, o que causa HAC e produção excessiva de androgênios. As *mutações do DAX1 resultam em hipoplasia suprarrenal congênita ligada ao X.*

Desenvolvimento do sistema genital

O sexo cromossômico de um embrião é determinado na fecundação pelo tipo de espermatozoide (X ou Y) que fecunda o oócito. Características morfológicas masculinas e feminina não começam a se desenvolver até a sétima semana. Os sistemas genitais precoces nos dois sexos são similares; portanto, o período inicial do desenvolvimento genital é um *estágio indiferenciado do desenvolvimento sexual*.

Desenvolvimento das Gônadas

As **gônadas (testículos ou ovários)** são os órgãos que produzem as células sexuais (espermatozoides ou oócitos). As gônadas são derivadas de três fontes (Fig. 12-29):

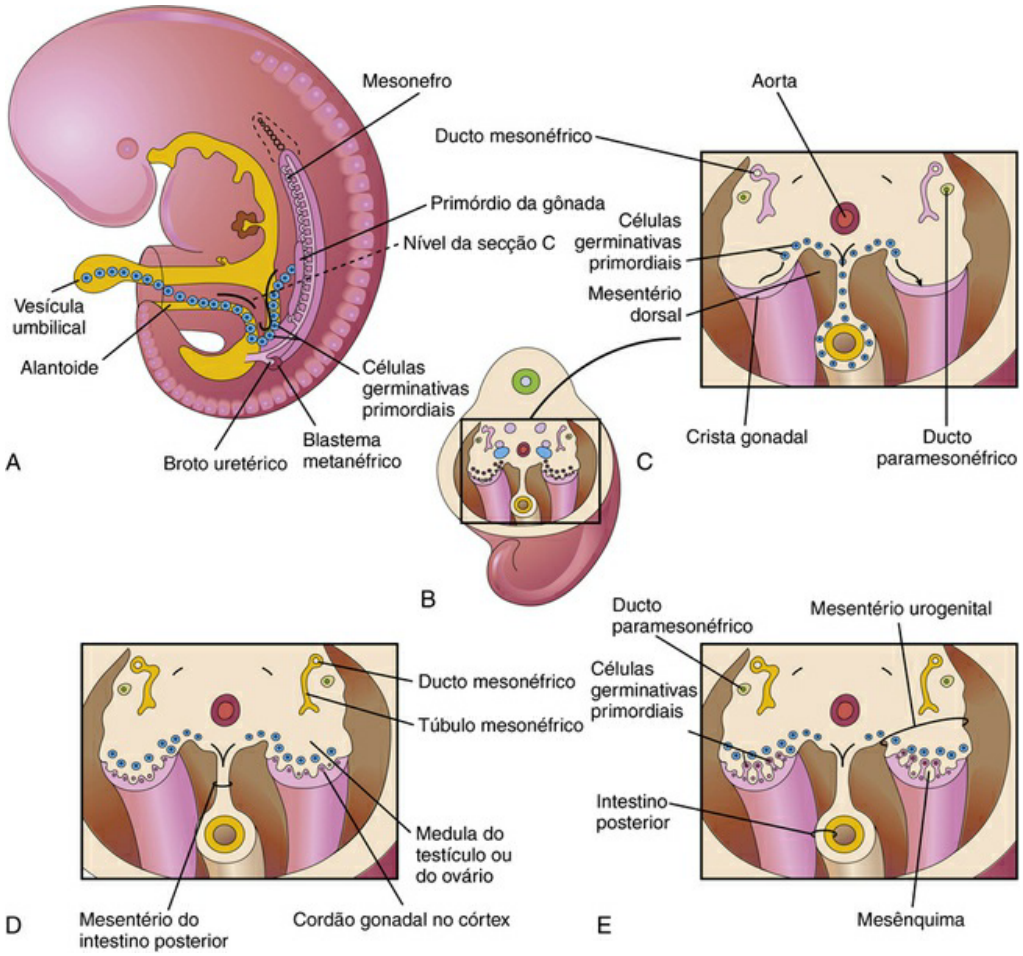


FIGURA 12-29 **A,** Esboço de um embrião de 5 semanas ilustrando a migração de células germinativas primordiais da vesícula umbilical para o embrião. **B,** Esboço tridimensional da região caudal de um embrião de 5 semanas mostrando a localização e a extensão das cristas gonadais. **C,** Secção transversal mostrando o primórdio das glândulas suprarrenais, as cristas gonadais e a migração de células germinativas primordiais para as gônadas em desenvolvimento. **D,** Secção transversal de um embrião de 6 semanas mostrando os cordões gonadais. **E,** Secção semelhante em uma fase mais tardia mostrando as gônadas indiferenciadas e os ductos paramesonéfricos.

- **Mesotélio** (epitélio mesodérmico) revestindo a parede abdominal posterior.
- **Mesênquima subjacente** (tecido conjuntivo embrionário).
- **Células germinativas primordiais** (primeiras células sexuais indiferenciadas).

Gônadas Indiferenciadas

Os estágios iniciais do desenvolvimento gonadal ocorrem durante a quinta semana, quando uma área espessada de mesotélio se desenvolve no lado medial do **mesonefro**, rim primitivo (Fig. 12-29*A*). A proliferação desse epitélio e do mesênquima subjacente produz uma saliência no lado medial dos mesonefros, as **cristas gonadais** (Fig. 12-30). Cordões epiteliais digitiformes, os **cordões gonadais**, logo crescem para dentro do mesênquima subjacente (Fig. 12-29*D*). As **gônadas indiferenciadas** (órgãos primordiais antes da diferenciação) agora consistem de um córtex externo e uma medula interna.

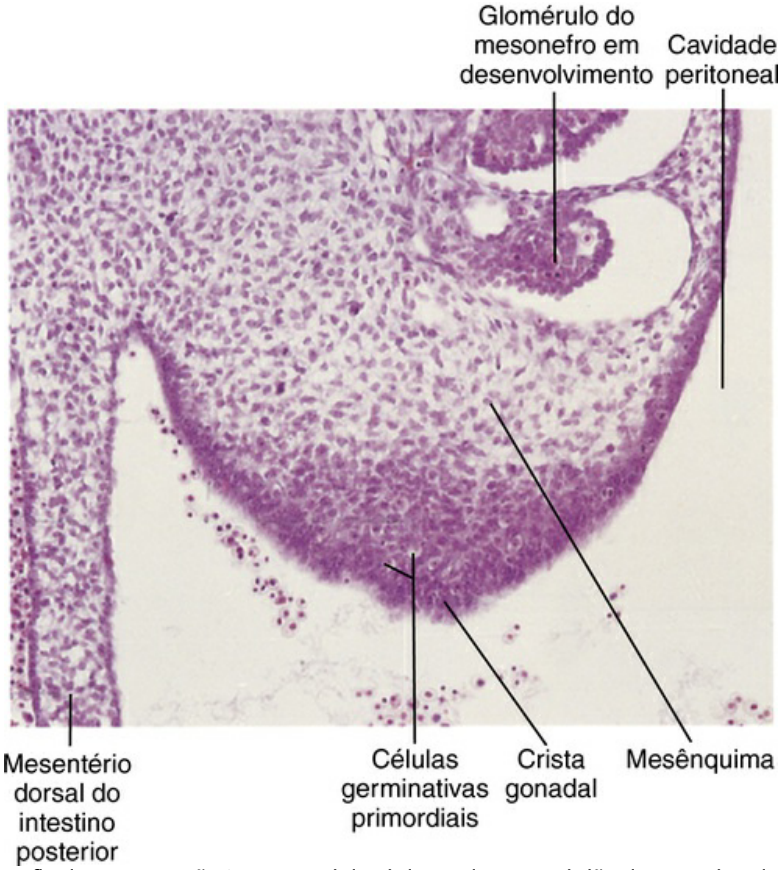


FIGURA 12-30 Fotomicrografia de uma secção transversal do abdome de um embrião de, aproximadamente, 40 dias, mostrando a crista gonadal, que se desenvolverá em um testículo ou em um ovário dependendo do sexo cromossômico. A maior parte da gônada em desenvolvimento é composta de mesênquima derivado do epitélio celômico da crista gonadal. As grandes células redondas na gônada são as células germinativas primordiais. (De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color atlas of clinical embryology*, ed 2, Philadelphia, 2000, Saunders.)

Em embriões com um **complexo cromossômico sexual XX**, o córtex da gônada indiferenciada se diferencia em ovário, e a medula regride. Em embriões com um **complexo cromossômico sexual XY**, a medula se diferencia em um testículo, e o córtex regride.

Células Germinativas Primordiais

As células germinativas primordiais são células sexuais grandes e esféricas que são reconhecíveis pela primeira vez aos 24 dias após a fecundação entre as células endodérmicas da **vesícula umbilical** perto da origem da alantoide (Fig. 12-29*A* e 12-30). Durante o dobramento do embrião (Capítulo 5, Fig. 5-1), a parte dorsal da vesícula umbilical é incorporada no embrião. À medida que isso ocorre, as células germinativas primordiais migram ao longo do mesentério dorsal do intestino posterior para as cristas gonadais (Fig. 12-29*C*). Durante a sexta semana, as células germinativas primordiais penetram no mesênquima subjacente e são incorporadas aos **cordões gonadais** (Fig. 12-29*D*). *A migração das células germinais primordiais é regulada pelos genes* stella, fragilis *e* BMP-4.

Determinação do Sexo

A determinação do sexo cromossômico e genético depende de um espermatozoide contendo um cromossomo X ou um espermatozoide contendo um cromossomo Y fecundar um oócito que contém um cromossomo X. Antes da sétima semana, as gônadas dos dois sexos são idênticas em aparência e são chamadas **gônadas indiferenciadas** (Figs. 12-29*E* e 12-30).

O desenvolvimento de um fenótipo masculino (características de um indivíduo) requer um cromossomo Y funcional. **O gene *SRY* (região determinante do sexo no cromossomo Y)** para o fator determinante do testículo foi localizado na região do braço curto do cromossomo Y. É o fator determinante do testículo regulado pelo cromossomo Y que determina a **diferenciação testicular** (Fig. 12-31). Sob a influência desse fator organizador, os **cordões gonadais** se diferenciam em **cordões seminíferos** (primórdios dos **túbulos seminíferos**). O gene *SRY ativa um potencializador específico de testículo Sox9. Então, duas redes reguladoras de genes impedem o desenvolvimento*

ovariano (Wnt4, Foxl2, Fst e Rspo1) enquanto aumentam o desenvolvimento testicular (Fgf9, Amh e Dhh). A ausência de um cromossomo Y resulta na formação de um ovário.

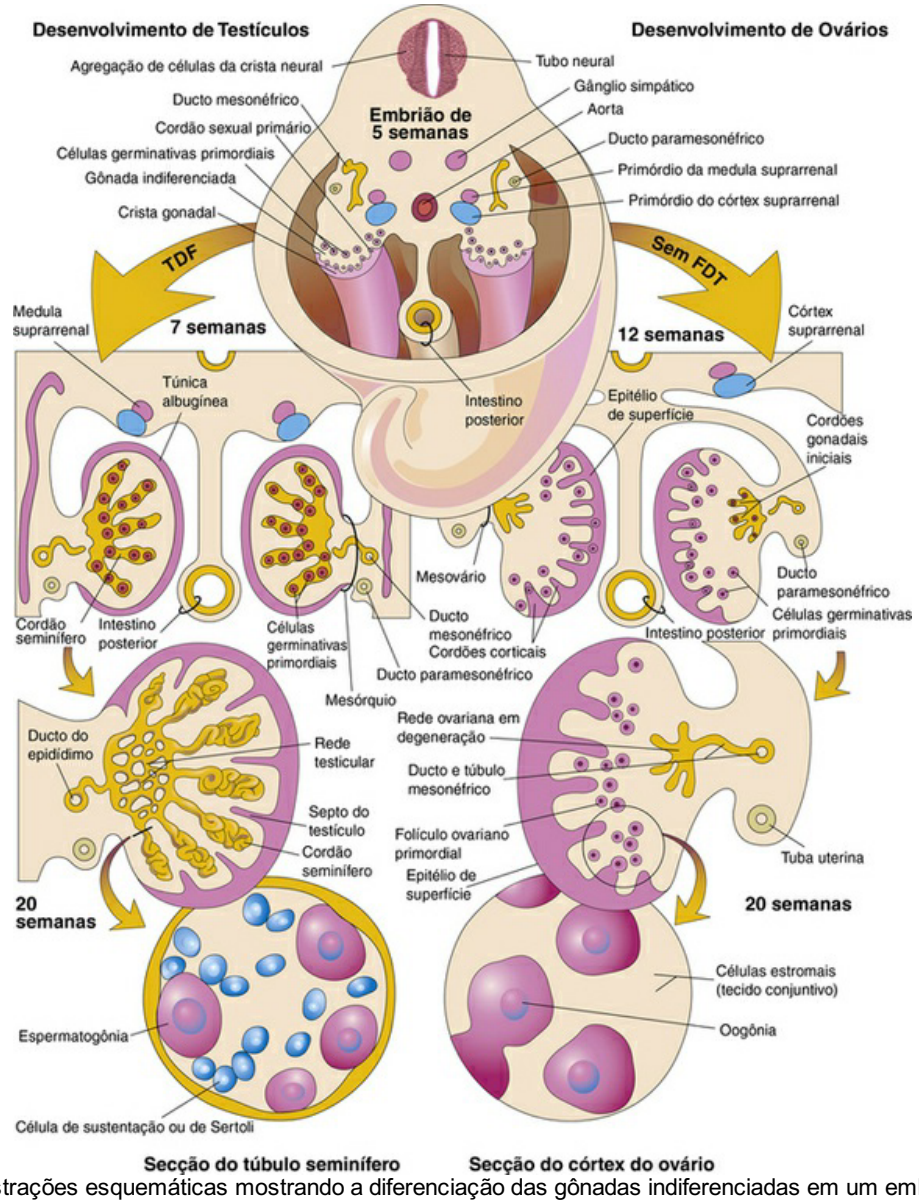


FIGURA 12-31 Ilustrações esquemáticas mostrando a diferenciação das gônadas indiferenciadas em um embrião de 5 semanas *(em cima)* em ovários ou em testículos. O lado esquerdo do desenho mostra o desenvolvimento dos testículos que resulta dos efeitos do fator determinante de testículos (FDT) localizado no cromossomo Y. Note que os cordões gonadais se tornam cordões seminíferos, os primórdios dos túbulos seminíferos. As partes dos cordões gonadais que entram na medula do testículo formam a rede testicular. Na secção do testículo, na parte inferior à esquerda, observe que há dois tipos de células: espermatogônias, derivadas das células germinativas primordiais e as células de sustentação, ou de Sertoli, derivadas do mesênquima. O lado direito do desenho mostra o desenvolvimento dos ovários na ausência do FDT. Cordões corticais se estendem do epitélio de superfície da gônada e as células germinativas primordiais penetraram neles. Elas são os primórdios das oogônias. As células foliculares são derivadas do epitélio de superfície do ovário.

O **desenvolvimento do fenótipo feminino** requer dois cromossomos X. Vários genes e regiões do cromossomo X têm papéis especiais na determinação do sexo.

Consequentemente, o tipo de complexo cromossômico estabelecido durante a fecundação do oócito determina o tipo de gônada que se diferencia da gônada indiferenciada. Então, o tipo de gônada determina o tipo de diferenciação sexual que ocorre nos ductos genitais e na genitália externa.

A **testosterona,** produzida pelos testículos fetais, a **diidrotestosterona** (um metabólito da testosterona) e o **hormônio antimülleriano (HAM)**, determinam a diferenciação sexual masculina normal, a qual começa durante a sétima semana. O **desenvolvimento ovariano** começa por volta da 12ª semana. A *diferenciação sexual feminina primária não depende de hormônios;* ela ocorre mesmo se os ovários estiverem ausentes.

Desenvolvimento de Testículos

O fator determinante dos testículos induz os **cordões seminíferos** a se condensarem e se estenderem para dentro da medula da **gônada indiferenciada,** onde eles se ramificam e se anastomosam para formarem a **rede testicular,** uma rede de canais (Fig. 12-31). A conexão dos **cordões seminíferos** com o epitélio de superfície é perdida quando uma cápsula fibrosa espessa, a **túnica albugínea**, se desenvolve. O desenvolvimento da densa túnica albugínea é o aspecto característico do desenvolvimento testicular. Gradualmente, o testículo aumentando se separa do mesonefro em degeneração e é suspenso pelo seu próprio mesentério, o **mesórquio.**

Os cordões seminíferos se desenvolvem nos túbulos seminíferos, túbulos retos e **rede testicular** (Fig. 12-31). Os **túbulos seminíferos** são separados pelo mesênquima que dá origem às **células intersticiais** (células de Leydig). Pela oitava semana, essas células começam a secretar hormônios androgênicos, **testosterona** e **androstenediona**, os quais induzem a diferenciação masculina dos ductos mesonéfricos e da genitália externa.

A **produção de testosterona** é estimulada pela **gonadotrofina coriônica humana**, que atinge valores de pico durante o período da 8ª à 12ª semanas. Além de testosterona, os testículos fetais produzem uma glicoproteína chamada hormônio antimülleriano (HAM), ou substância inibidora mülleriana (SIM). O HAM é produzido pelas **células de sustentação** (células de Sertoli); a produção continua até a puberdade, período no qual os níveis desse hormônio diminuem. O HAM *suprime o desenvolvimento dos ductos paramesonéfricos,* os quais formam o útero e as tubas uterinas.

Os túbulos seminíferos não têm luz até a puberdade. As paredes dos túbulos seminíferos são compostas de dois tipos de células (Fig. 12-31):

- As **células de Sertoli que** sustentam a espermatogênese, elas são derivadas do epitélio de superfície do testículo.
- As **espermatogônias**, as células espermáticas primordiais, são derivadas de células germinativas primordiais.

As células de Sertoli constituem a maior parte do epitélio seminífero no testículo fetal (Fig. 12-32*A*, e ver também Fig. 12-31). Durante o desenvolvimento fetal tardio, o epitélio de superfície do testículo se achata para formar o **mesotélio (uma camada de células)** sobre a superfície externa dos testículos. A **rede testicular** torna-se contínua com 15 a 20 **túbulos mesonéfricos** que se tornam os **dúctulos eferentes.** Esses dúctulos são conectados com o ducto mesonéfrico, que se torna o **ducto do epidídimo** (Fig. 12-33*A*, e ver também Fig. 12-31).

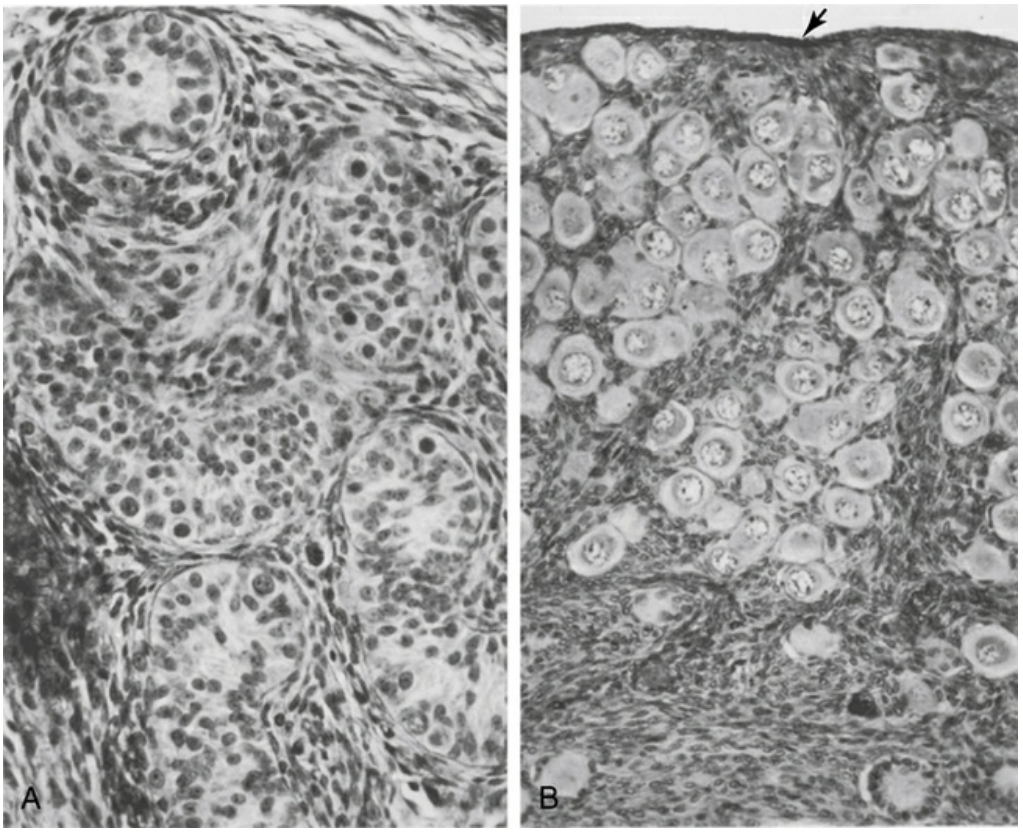


FIGURA 12-32 Secções transversais de gônadas de fetos humanos. **A,** Secção de um testículo de um feto masculino nascido prematuramente com 21 semanas, mostrando túbulos seminíferos. **B,** Secção de um ovário de um bebê feminino que morreu com 14 dias de idade. Observe os numerosos folículos primordiais no córtex, cada um dos quais contém um oócito primário. A *seta* indica o epitélio de superfície relativamente fino do ovário (×275). (De van Wagenen G, Simpson ME: *Embryology of the ovary and testis:* Homo sapiens and Macaca mulatta, New Haven, CT, 1965, Yale University Press. Copyright © Yale University Press.)

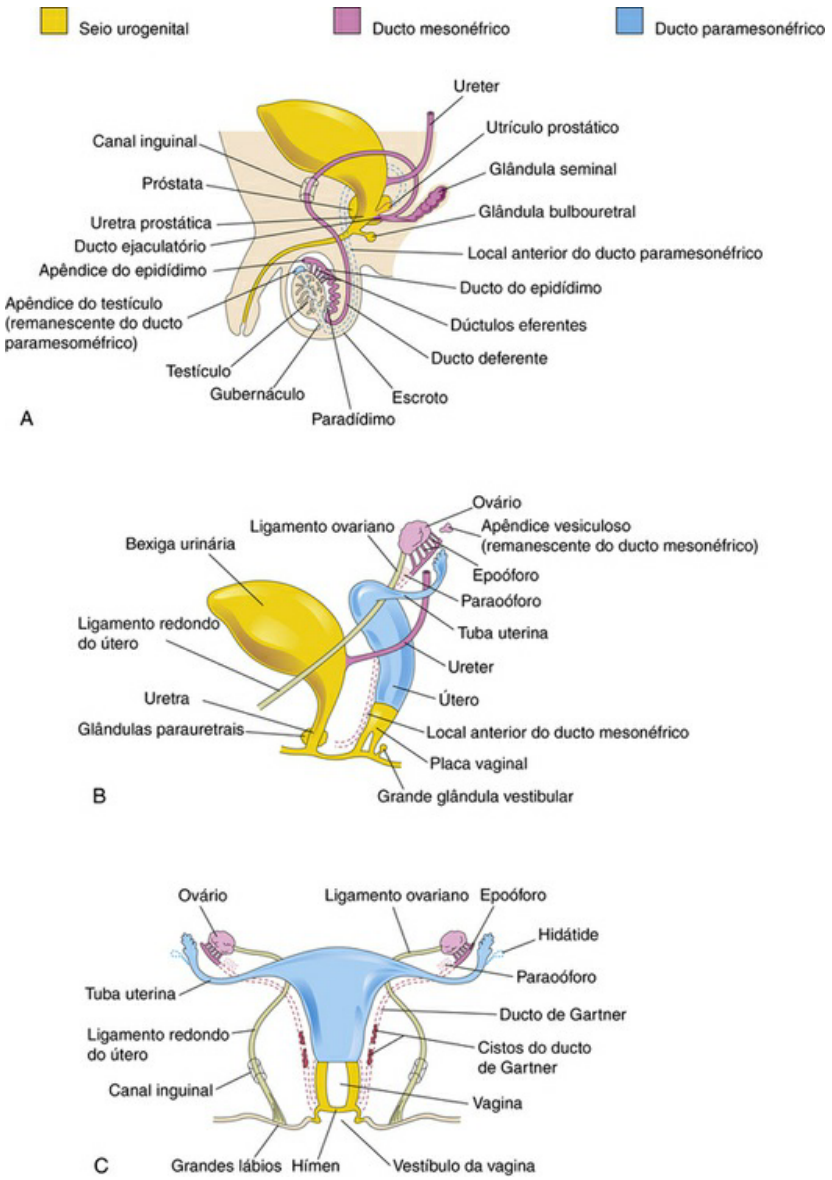


FIGURA 12-33 Desenhos esquemáticos que ilustram o desenvolvimento dos sistemas reprodutivos masculino e feminino a partir dos ductos genitais e seio urogenital. Estruturas vestigiais também estão mostradas. **A,** Sistema genital em um recém-nascido masculino. **B,** Sistema genital feminino em um feto de 12 semanas. **C,** Sistema genital em um recém-nascido feminino.

Desenvolvimento dos Ovários

O desenvolvimento gonadal ocorre lentamente em embriões femininos (Fig. 12-32). O cromossomo X possui genes que contribuem para o desenvolvimento ovariano; um gene autossômico também parece desempenhar papel na organogênese ovariana. O ovário não é identificável histologicamente até aproximadamente a 10ª semana. Os **cordões gonadais** não são proeminentes no ovário em desenvolvimento, mas eles se estendem adentro da medula e formam uma ***rete ovarii*** rudimentar (Fig. 12-31). Essa rede de canais e os cordões gonadais normalmente degeneram e desaparecem (Fig. 12-31).

Os **cordões corticais** estendem-se do epitélio de superfície do ovário em desenvolvimento para dentro do mesênquima subjacente durante o período fetal inicial. Esse epitélio é derivado do mesotélio do peritônio. À medida que os cordões corticais aumentam em tamanho, as **células germinativas primordiais** são incorporadas neles (Fig. 12-31). Aproximadamente com 16 semanas, esses cordões começam a se romper em grupos de células isoladas, ou **folículos primordiais,** cada um dos quais contém uma **oogônia (célula germinativa primordial).** Os folículos são rodeados por uma camada única de **células foliculares** achatadas derivadas do epitélio de superfície (Fig. 12-31). A mitose ativa das oogônias ocorre durante a vida fetal, produzindo os folículos primordiais (Fig. 12-32*B*).

Não se formam oogônias após o nascimento. Embora muitas oogônias degenerem antes do nascimento, os 2 milhões de oogônicas, ou em torno disso que permanecem, crescem e tornam-se **oócitos primários.** Após o nascimento, o epitélio de superfície do ovário se achata para formar uma camada única de células contínuas

com o mesotélio do peritônio no **hilo do ovário**, no qual os vasos e os nervos entram ou saem. O epitélio da superfície se torna separado dos folículos no córtex por uma cápsula fibrosa fina, a **túnica albugínea**. À medida que o ovário se separa do mesonefro em regressão, ele fica suspenso por um mesentério, o **mesovário** (Fig. 12-31).

Desenvolvimento dos Ductos Genitais

Durante a quinta e sexta semanas, o sistema genital está em um estágio indiferenciado, e estão presentes dois pares de ductos genitais. Os **ductos mesonéfricos** (ductos de Wolf) desempenham uma parte importante no desenvolvimento do sistema reprodutor masculino (Fig. 12-33*A*). Os **ductos paramesonéfricos** (ductos de Müller) têm um papel condutor no desenvolvimento do sistema reprodutor feminino.

Os ductos paramesonéfricos se desenvolvem laterais às gônadas e aos ductos mesonéfricos (Fig. 12-31) em cada lado a partir de invaginações longitudinais do mesotélio nos aspectos laterais dos mesonefros (rins primordiais). As bordas desses sulcos se aproximam uma da outra e se fundem para formar os ductos paramesonéfricos (Fig. 12-34*A*, e ver também Fig. 12-29*C* e *E*). As extremidades craniais desses ductos se abrem para dentro da cavidade peritoneal (Fig. 12-33*B* e *C*). Caudalmente, os ductos paramesonéfricos correm paralelos aos ductos mesonéfricos até eles atingirem a futura região pélvica do embrião. Aqui eles cruzam ventralmente aos ductos mesonéfricos, aproximam-se um do outro no plano mediano, e se fundem para formarem um **primórdio uterovaginal** em forma de Y (Fig. 12-34*B*). Essa estrutura tubular se projeta para a parede dorsal do seio urogenital e produz uma elevação, o **tubérculo do seio.**

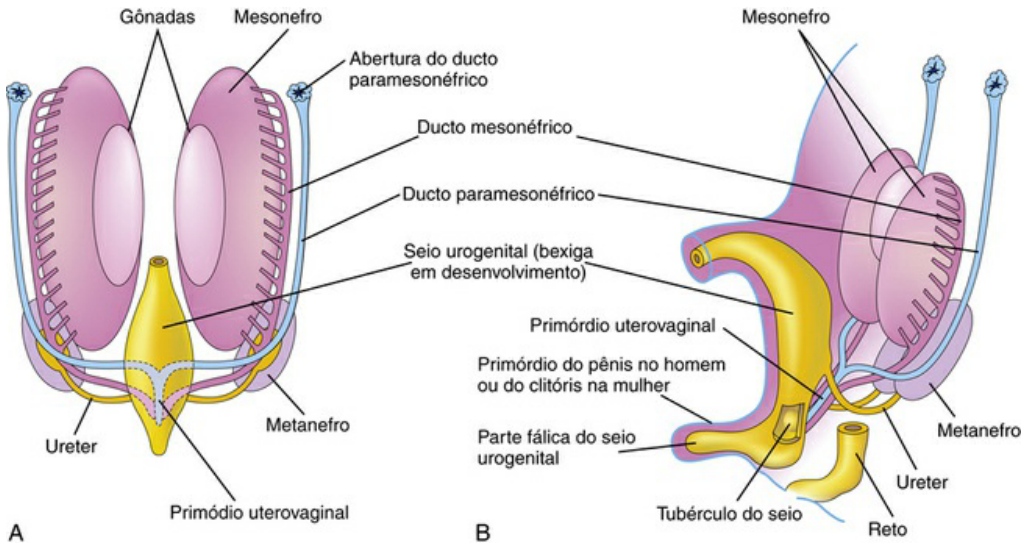


FIGURA 12-34 **A,** Esboço de uma vista ventral da parede abdominal posterior de um embrião de 7 semanas mostrando os dois pares de ductos genitais presentes durante o estágio indiferenciado do desenvolvimento sexual. **B,** Vista lateral de um feto de 9 semanas mostrando o tubérculo do seio na parede posterior do seio urogenital. Ele se torna o hímen nas mulheres (Fig. 12-33*C*) e o colículo seminal nos homens. O colículo é uma parte elevada da crista uretral na parede posterior da uretra prostática (Fig. 12-33*A*).

Desenvolvimento de Ductos e Glândulas Genitais Masculinos

Os testículos fetais produzem **hormônios masculinizantes** (p. ex., testosterona) e **SIM.** As células de Sertoli produzem a SIM com 6 a 7 semanas. As células intersticiais começam a produzir testosterona na oitava semana. A *testosterona estimula os ductos mesonéfricos a formar ductos genitais masculinos,* enquanto o HAM faz os ductos paramesonéfricos regredirem. Sob a influência da testosterona produzida pelos testículos fetais na oitava semana, a parte proximal de cada ducto mesonéfrico se torna altamente convoluta para formar o **epidídimo** (Fig. 12-33*A*). À medida que o mesonefro degenera, alguns túbulos mesonéfricos persistem e são transformados em **dúctulos eferentes.** Esses dúctulos se abrem no **ducto do epidídimo.** Distal ao epidídimo, o ducto mesonéfrico adquire um revestimento espesso de músculo liso e se torna o **ducto deferente** (Fig. 12-33*A*).

Glândulas Seminais

Evaginações laterais da extremidade caudal de cada ducto mesonéfrico tornam-se as **glândulas** (vesículas) **seminais**, as quais produzem uma secreção que constitui a maior parte do líquido no ejaculado e nutre os espermatozoides (Fig. 12-33*A*). A parte do ducto mesonéfrico entre o ducto dessa glândula e da uretra se torna o **ducto ejaculatório**.

Próstata

Múltiplas evaginações do endoderma surgem da parte prostática da uretra e crescem adentro do mesênquima circundante (Fig. 12-35*A-C,* e ver também Fig. 12-33*A*). O epitélio glandular da próstata se diferencia a partir dessas células endodérmicas, e o mesênquima associado diferencia-se no **estroma** (arcabouço de tecido conjuntivo) e no músculo liso da próstata. *Os genes Hox controlam o desenvolvimento da próstata bem como das glândulas seminais.* Secreções da próstata contribuem para o **sêmen** (ejaculado).

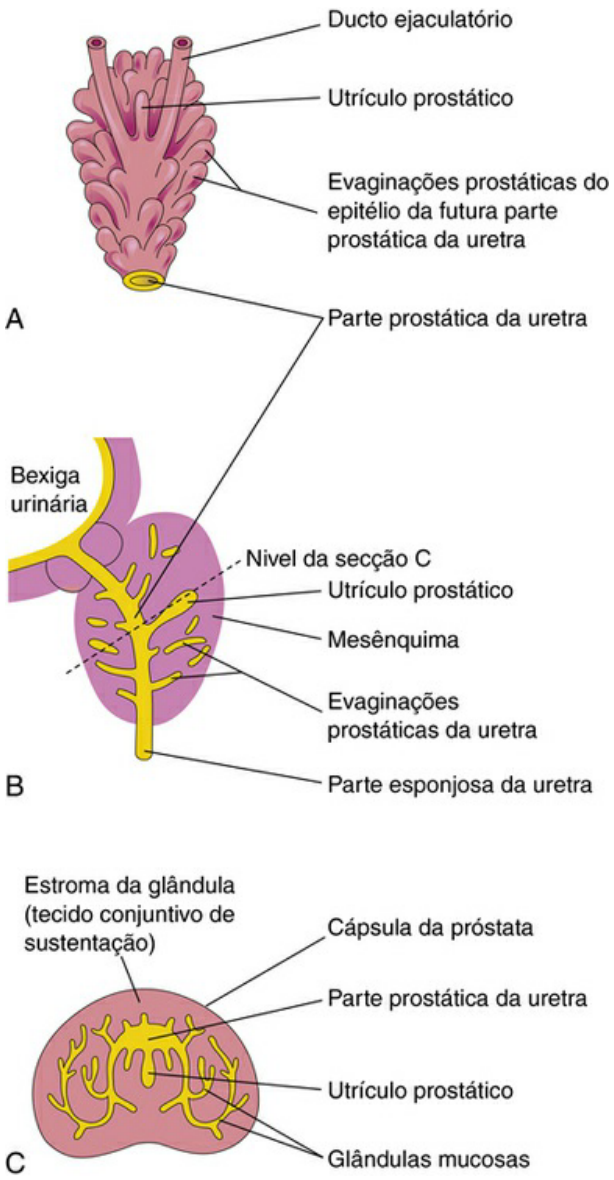


FIGURA 12-35 **A,** Vista dorsal da próstata em desenvolvimento de um feto de 11 semanas. **B,** Esboço de uma secção mediana da uretra e da próstata em desenvolvimento, mostrando numerosas evaginações endodérmicas da uretra prostática. O utrículo prostático vestigial também está representado. **C,** Secção da próstata (16 semanas) no nível mostrado em **B.**

Glândulas Bulbouretrais

Essas glândulas do tamanho de uma ervilha desenvolvem-se a partir de evaginações pareadas derivadas da parte esponjosa da uretra (Fig. 12-33*A*). As fibras musculares lisas e o estroma se diferenciam do mesênquima adjacente. As secreções dessas glândulas também contribuem para o sêmen.

Desenvolvimento de Ductos e Glândulas Genitais Femininos

Os **ductos mesonéfricos** dos embriões femininos regridem devido à ausência de testosterona; somente persistem alguns remanescentes não funcionais (Fig. 12-33*B* e *C* e Tabela 12-1). Os **ductos paramesonéfricos** desenvolvem-se devido à ausência de SIM. *O desenvolvimento sexual feminino durante o período fetal não depende da presença de ovários ou hormônios.* Mais tarde, **estrogênios** produzidos pelos ovários maternos e pela placenta estimulam o desenvolvimento das tubas uterinas, do útero e da parte superior da vagina.

Os **ductos paramesonéfricos** formam a maior parte do trato genital feminino. As tubas uterinas se desenvolvem a partir das partes craniais não fundidas desses ductos (Fig. 12-33*B* e *C* e 12-34). As partes caudais fusionadas dos ductos paramesonéfricos formam o **primórdio uterovaginal,** o qual dá origem ao **útero** e a parte superior da **vagina** (Fig. 12-34). O estroma endometrial e o miométrio são derivados do mesênquima esplâncnico. *O desenvolvimento uterino é regulado pelo gene homeobox* HOXA10.

A fusão dos ductos paramesonéfricos também forma uma prega peritoneal que se torna o **ligamento largo** e forma dois compartimentos peritoneais, a **bolsa retouterina** e a **bolsa vesicouterina** (Fig. 12-35*A* a *D*). Ao longo dos lados do útero, entre as camadas do ligamento largo, o mesênquima prolifera e se diferencia em tecido celular, ou **paramétrio**, que é composto de tecido conjuntivo frouxo e músculo liso.

Glândulas Genitais Auxiliares Femininas

Evaginações da uretra para dentro do mesênquima formam as **glândulas** bilaterais **uretrais** e **parauretrais** secretoras de muco (Figura 12-33*B*). Evaginações do **seio urogenital** formam as **glândulas vestibulares maiores** no terço inferior dos grandes lábios (Fig. 12-34*B*). Essas glândulas tubuloalveolares também secretam muco e são homólogas às glândulas bulbouretrais nos homens (Tabela 12-1).

Desenvolvimento da Vagina

A parede fibromuscular da vagina se desenvolve a partir do mesênquima circundante. O contato do **primórdio uterovaginal** com o seio urogenital, formando o **tubérculo do seio** (Fig. 12-34*B*), induz a formação de um par de projeções do endoderma, os **bulbos sinovaginais** (Fig. 12-36*A*). Eles se estendem a partir do seio urogenital até a extremidade caudal do primórdio uterovaginal. Os bulbos sinovaginais se fundem para formar uma **placa vaginal** (Fig. 12-33*B*). Mais tarde, as células centrais dessa placa se decompõem formando a **luz da vagina.** O epitélio da vagina é derivado das células periféricas da placa vaginal (Fig. 12-33*C*).

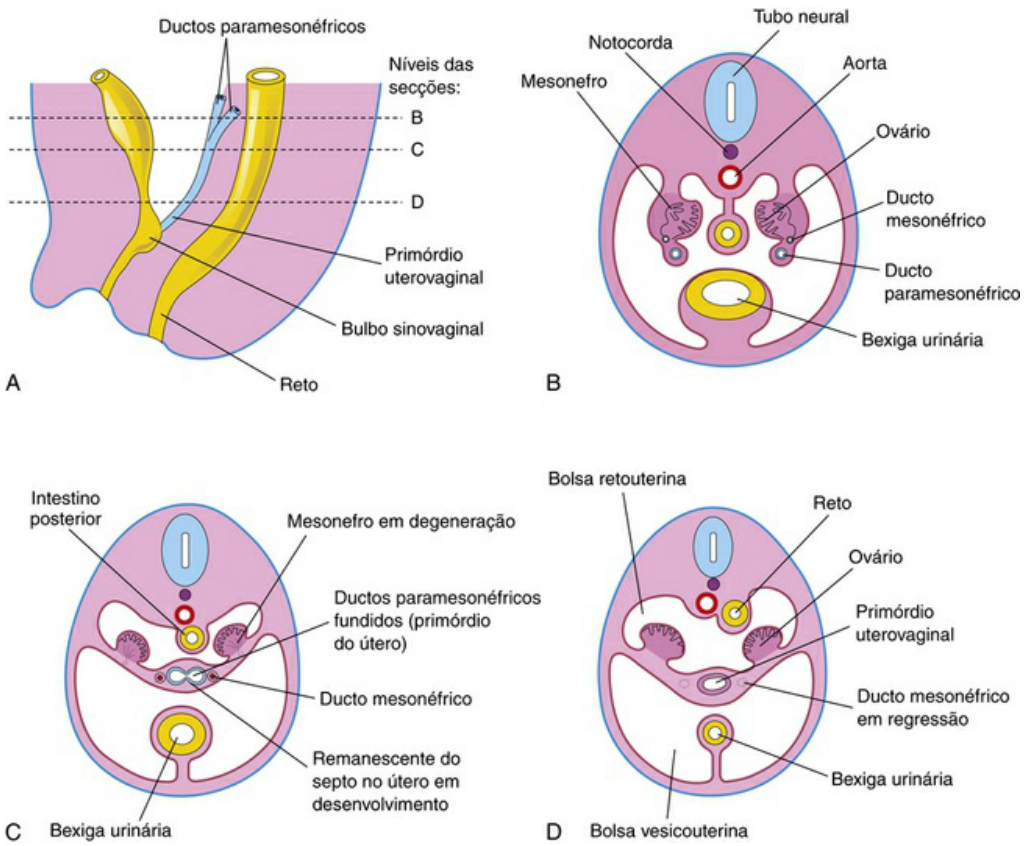


FIGURA 12-36 Desenvolvimento inicial dos ovários e do útero. **A,** Desenho esquemático de uma secção sagital da região caudal de um embrião feminino de 8 semanas. **B,** Secção transversal mostrando os ductos paramesonéfricos aproximando-se um do outro. **C,** Secção semelhante em um nível mais caudal ilustrando a fusão dos ductos paramesonéfricos. Um remanescente do septo no útero em desenvolvimento que separa os ductos paramesonéfricos está mostrado. **D,** Secção semelhante mostrando o primórdio uterovaginal, o ligamento largo e as bolsas na cavidade pélvica. Observe que os ductos mesonéfricos regrediram.

Até o final da vida fetal, a luz da vagina é separada da cavidade do seio urogenital por uma membrana, o **hímen** (Fig. 12-37*H*, e ver também Fig. 12-33*C*). A membrana é formada pela invaginação da parede posterior do seio urogenital, resultando de uma expansão da extremidade caudal da vagina. O hímen geralmente se rompe, deixando uma pequena abertura durante o **período perinatal** (antes, durante ou após o nascimento), e permanece como uma fina prega de **membrana mucosa** no interior do orifício vaginal (Fig. 12-37*H*).

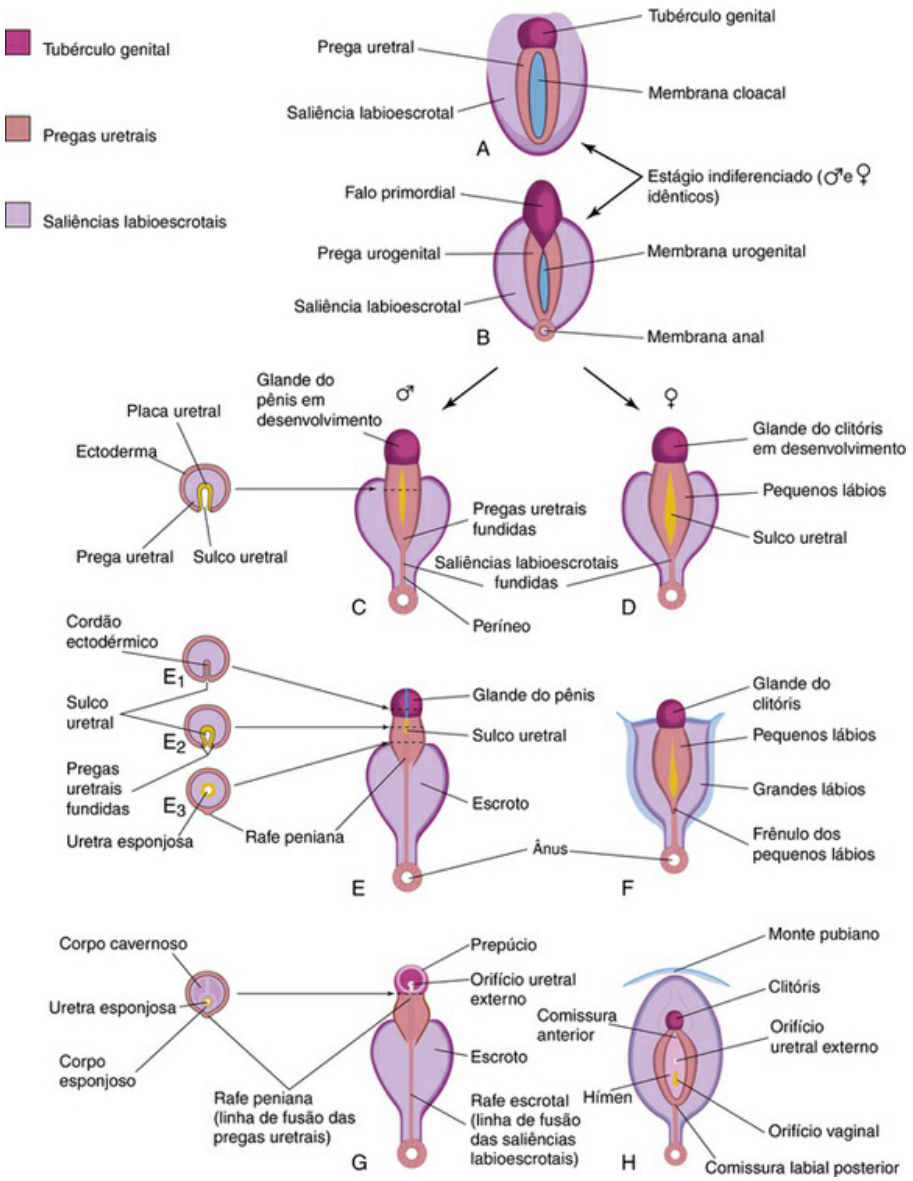


FIGURA 12-37 Desenvolvimento da genitália externa. **A** e **B,** Diagramas que ilustram o aspecto da genitália durante a fase indiferenciada (quarta até a sétima semanas). **C, E,** e **G,** Estágios no desenvolvimento da genitália externa masculina com 9, 11 e 12 semanas, respectivamente. À esquerda estão secções transversais esquemáticas do pênis em desenvolvimento ilustrando a formação da uretra esponjosa. **D, F,** e **H,** Estágios do desenvolvimento da genitália externa feminina com 9, 11, e 12 semanas, respectivamente. O monte pubiano é um coxim de tecido adiposo sobre a sínfise púbica.

Remanescentes Vestigiais dos Ductos Genitais Embrionários

Durante a conversão dos ductos mesonéfricos e paramesonéfricos em estruturas adultas, algumas partes dos ductos permanecem como **estruturas vestigiais** (Fig. 12-33 e Tabela 12-1). Esses vestígios raramente são vistos a não ser que alterações patológicas se desenvolvam neles (p. ex., cistos dos ductos de Gartner originados de vestígios de ductos mesonéfricos; Fig. 12-33*C*).

Remanescentes dos ductos mesonéfricos nos homens

A extremidade cranial do ducto mesonéfrico pode persistir como um **apêndice do epidídimo**, que usualmente situa-se afixado à cabeça do epidídimo (ver Fig. 12-33*A*). Caudais aos dúctulos eferentes, alguns túbulos mesonéfricos podem persistir como um pequeno corpo, o **paradídimo**.

Remanescentes dos ductos paramesonefricos em homens

A extremidade cranial do ducto paramesonéfrico pode persistir como um **apêndice vesicular do testículo,** que é afixado no polo superior do testículo (Fig. 12-33*A*). O **utrículo prostático**, uma pequena estrutura semelhante a um saco originada do ducto paramesonéfrico, se abre para a uretra prostática. O revestimento do utrículo prostático é derivado do epitélio do seio urogenital. Dentro desse epitélio, células endócrinas

contendo enolase neurônio-específica e serotonina foram detectadas. O **colículo seminal**, uma pequena elevação na parede posterior da uretra prostática, é o derivado adulto do tubérculo do seio (Fig. 12-34*B*).

Remanescentes do ducto paramesonéfrico em mulheres

Parte da extremidade cranial do ducto paramesonéfrico que não contribui para o infundíbulo da tuba uterina pode persistir como um **apêndice vesicular** (Fig. 12-33*C*), chamada de **hidátide** (de Morgagni).

Remanescentes do ducto mesonéfrico em mulheres

A extremidade cranial do ducto mesonéfrico pode persistir como um **apêndice vesiculoso** (Fig. 12-33*B*). Poucos túbulos em fundo cego e um ducto, ou **epoóforo**, podem persistir no **mesovário** entre o ovário e a tuba uterina (Fig. 12-33*B* e *C*). Mais perto do útero, alguns túbulos rudimentares podem persistir como o **paroóforo** (Fig. 12-33*B*). Partes do ducto mesonéfrico, correspondentes ao ducto deferente e ao ducto ejaculatório em homens, podem persistir como os **cistos do ducto de Gartner** entre as camadas do ligamento largo ao longo da parede lateral do útero e na parede da vagina (Fig. 12-33*C*).

Desenvolvimento da genitália externa

Até a sétima semana, as genitálias externas são semelhantes em ambos os sexos (Fig. 12-37*A* e *B*.). As características sexuais distintas começam a aparecer durante a nona semana, mas as genitálias externas não estão completamente diferenciadas até a 12ª semana. No início da na quarta semana, o mesênquima em proliferação produz um **tubérculo genital** (primórdio do pênis ou do clitóris) em ambos os sexos na extremidade cranial da **membrana cloacal** (Fig. 12-37*A*). *O ectoderma cloacal é considerado a fonte do sinal de iniciação genital que envolve a expressão de Fgf8*.

As **saliências labioescrotais** e as **pregas urogenitais** logo se desenvolvem em cada lado da membrana cloacal. O tubérculo genital se alonga formando um **falo primordial** (pênis ou clitóris). A **membrana urogenital** reside no assoalho de uma fenda mediana, o **sulco uretral, que é** limitado pelas **pregas uretrais** (Fig. 12-37*A*-*D*). Em fetos femininos, a uretra e a vagina se abrem para uma cavidade comum, o **vestíbulo da vagina** (Fig. 12-37*H*).

Desenvolvimento da Genitália Externa Masculina

A masculinização da genitália externa indiferenciada é induzida pela **testosterona** produzida pelas células intersticiais dos testículos fetais (Fig. 12-37*C*, *E* e *G*). À medida que o **falo primordial** aumenta e se alonga para formar o **pênis**, as pregas uretrais formam as paredes laterais do **sulco uretral** na superfície ventral do pênis (Fig. 12-38*A* e *B*, e ver também Fig. 12-37*C*). Esse sulco é revestido por uma proliferação de células endodérmicas, a **placa uretral** (Fig. 12-37*C*), a qual se estende a partir da parte fálica do seio urogenital. As **pregas uretrais** se fundem uma com a outra ao longo da superfície ventral do pênis para formar a **uretra esponjosa** (Fig. 12-37*E* e *G* e 12-38C_1 e C_3). O ectoderma superficial se funde no plano mediano do pênis, formando a **rafe peniana** e confina a uretra esponjosa dentro do pênis (Fig. 12-37*G*).

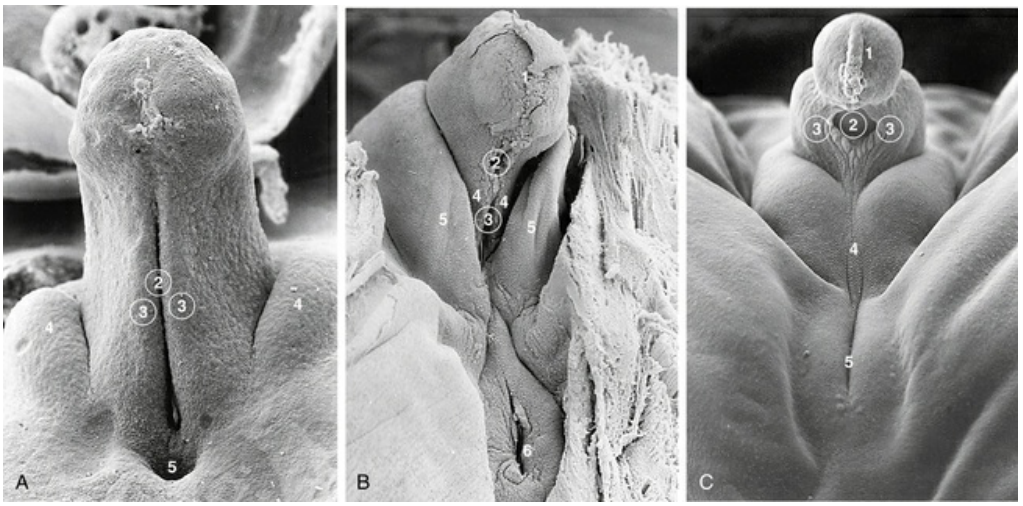


FIGURA 12-38 Micrografias eletrônicas de varredura da genitália externa em desenvolvimento. **A,** O períneo durante o estágio indiferenciado de um embrião de 17 mm, com 7 semanas (×100). *1,* Glande do pênis em desenvolvimento com o cordão ectodérmico; *2,* sulco uretral contínuo com o seio urogenital; *3,* pregas uretrais; *4,* saliências labioescrotais; *5,* ânus. **B,** A genitália externa de um feto feminino de 7,2 cm, com 10 semanas (×45), *1,* Glande do clitóris; *2,* orifício uretral externo; *3,* abertura para o seio urogenital; *4,* prega uretral (primórdio do pequeno lábio); *5,* saliência labioescrotal (grande lábio); *6,* ânus. **C,** A genitália externa de um feto masculino de 5,5 cm, com 10 semanas (×40). *1,* Glande do pênis com cordão ectodérmico; *2,* remanescentes do sulco uretral; *3,* pregas uretrais no processo de fechamento; *4,* saliências labioescrotais fundindo-se para formar a rafe escrotal; *5,* ânus. (De Hinrichsen KV: Embryologische Grundlagen. In Sohn C, Holzgreve W, editors: *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe*, New York, 1995, Georg Thieme Verlag.)

Na extremidade da **glande peniana,** uma invaginação ectodérmica forma um **cordão ectodérmico**, que cresce na direção da raiz do pênis para encontrar a uretra esponjosa (Fig. 12-26*A* e 12-38*C*). À medida que esse cordão se recanaliza, sua luz se une à uretra esponjosa previamente formada. Essa junção completa a parte terminal da uretra e move o **orifício uretral externo** para a extremidade da glande do pênis (Fig. 12-26*B* e *C* e 12-37*G*). Os genes HOX, FGF, *e Shh regulam o desenvolvimento do pênis.* Durante a 12ª semana, uma invaginação circular de ectoderma ocorre na periferia da glande peniana (Fig. 12-26*B*). Quando essa invaginação se decompõe, ela forma o **prepúcio**, uma prega de pele (Fig. 12-26*C*). O **corpo cavernoso do pênis** (uma de duas colunas de tecido erétil) e o **corpo esponjoso do pênis** (coluna mediana de tecido erétil entre os dois corpos cavernosos) se desenvolvem a partir do mesênquima do falo. As duas **saliências labioescrotais** crescem uma em direçãoa outra e se fundem para formar o **escroto** (Fig. 12-37*A, E* e *G*). A linha de fusão dessas pregas é claramente visível como a **rafe escrotal** (Fig. 12-37*G* e 12-37*C*)

Desenvolvimento da Genitália Externa Feminina

O **falo primordial** no feto feminino gradualmente se torna o clitóris (Fig. 12-20*G*, 12-37*B-D, F,* e *H,* e 12-38*B*). O clitóris é ainda relativamente grande com 18 semanas (Fig. 12-21). As **pregas uretrais** não se fusionam, exceto posteriormente, quando elas se juntam para formar o **frênulo dos pequenos lábios** (Fig. 12-37*F*). As partes não fusionadas das pregas urogenitais formam os pequenos **lábios**. As pregas labioescrotais se fundem posteriormente para formar a **comissura labial posterior** e anteriormente para formar a **comissura labial anterior** e o **monte do púbis** (Fig. 12-37*H*). A maior parte das **pregas labioescrotais** permanecem não fusionadas, mas se desenvolvem em duas grandes pregas de pele, os grandes **lábios**.

Determinação do sexo fetal

A visualização da genitália externa durante a ultrassonografia é clinicamente importante por várias razões, incluindo a detecção de fetos com risco de doenças graves ligadas ao X (Fig. 12-39). O exame cuidadoso do períneo pode detectar genitália ambígua (Fig. 12-40*B*). A confirmação ultrassonográfica de testículos no escroto permite em 100% a determinação do sexo, a qual não é possível *in* utero até 22 a 36 semanas. Em 30% dos fetos, a posição fetal impede a boa visualização do períneo (área entre as coxas).

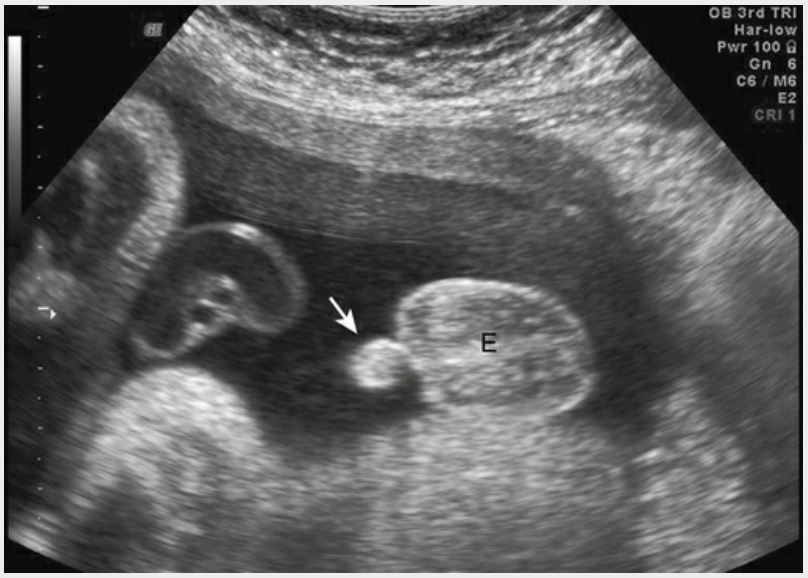


FIGURA 12-39 Ultrassonografia de um feto masculino de 33 semanas mostrando a genitália externa normal. Observe o pênis *(seta)* e o escroto *(E)*. Note também os testículos no escroto.

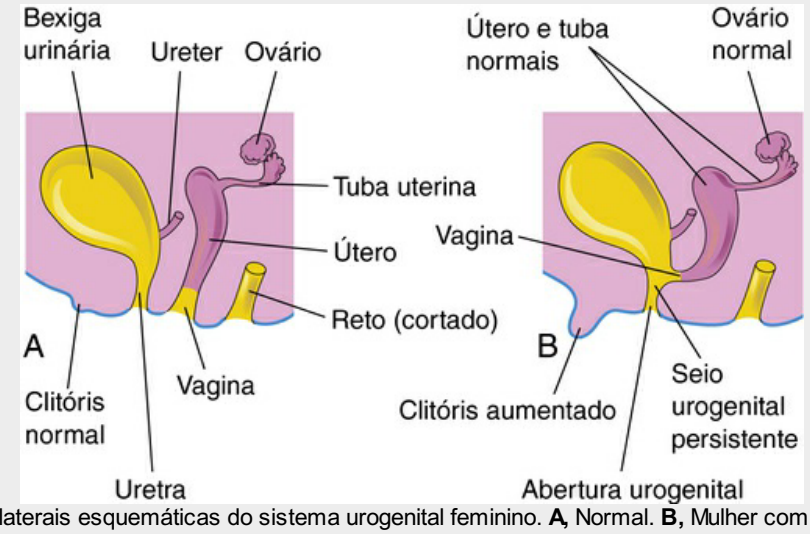


FIGURA 12-40 Vistas laterais esquemáticas do sistema urogenital feminino. **A,** Normal. **B,** Mulher com DDS 46,XX causada por HAC. Note o clitóris aumentado e o seio urogenital persistente que foram induzidos por androgênios produzidos pelas glândulas suprarrenais hiperplásticas.

Quando existe a diferenciação sexual normal, a aparência da genitália externa e interna é condizente com o **complemento cromossômico sexual**. Erros na determinação e diferenciação do sexo resultam em vários graus de sexos intermediários. Avanços na genética molecular conduziram a uma melhor compreensão do desenvolvimento sexual anormal e da **genitália ambígua.**

Em virtude do estigma psicossocial e a fim de fornecer melhor conduta clínica para bebês nascidos com constituição cromossômica ou gônadas atípicas, uma nova nomenclatura foi apresentada para descrever essas condições que são agora chamadas **distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS)** (ver Lee et al., 2006).

DDS significa uma discrepância entre a morfologia das gônadas (testículos ou ovários) e a aparência da genitália externa. As condições intersexuais são classificadas de acordo com o aspecto histológico das gônadas:

- DDS ovotesticular: tecido ovariano e testicular são encontrados na mesma gônada ou em gônadas opostas.
- DDS 46,XX: ovários estão presentes.
- DDS 46,XY: tecido testicular está presente.

DDS Ovotesticular (Intersexo Gonadal Verdadeiro)

Pessoas com DDS ovotesticular, uma rara condição intersexual, usualmente têm núcleos cromatina-positivos (cromatina sexual nas células observada em um esfregaço bucal). Aproximadamente 70% dessas pessoas têm um constituição cromossômica 46,XX; aproximadamente 20% têm mosaicismo 46,XX/46,XY (a

presença de duas ou mais linhagens celulares), e aproximadamente 10% têm uma constituição cromossômica 46,XY. As causas de DDS ovotesticular ainda estão pouco compreendidas.

A maioria das pessoas com essa condição tem ambos tecido testicular e tecido ovariano e um **ovotestículo** (gônada na qual estão presentes ambos os componentes testicular e ovariano). Esses tecidos não são usualmente funcionais. Um ovotestículo se forma se ambos; a medula e o córtex das gônadas indiferenciadas; se desenvolvem. O DDD ovotesticular resulta de um erro na determinação do sexo. O fenótipo pode ser masculino ou feminino, mas os genitais externos são sempre ambíguos.

DDS 46,*XX*

Pessoas com **DDS 46,XX**, têm núcleos cromatina-positivos e uma constituição cromossômica 46,XX. Essa anomalia resulta da exposição de um feto feminino a **androgênios excessivos,** causando virilização da genitália externa (aumento do clitóris e fusão labial; Figs. 12-28 e 12-40). Uma causa comum de 46,XX é **a HAC**. Não há anormalidade ovariana; entretanto, a produção excessiva de androgênios pelas glândulas suprarrenais fetais causa graus variáveis de masculinização da genitália externa. Comumente, há **hipertrofia** do clitóris, fusão parcial dos grandes lábios, e um seio urogenital persistente (Fig. 12-40).

Em casos raros, a masculinização pode ser tão intensa que resulta em uma uretra clitoriana completa. A administração de agentes androgênicos a mulheres durante o início da gravidez pode causar anomalias similares da genitália externa fetal. A maioria dos casos resultaram do uso de certos compostos progestacionais para tratamento de ameaças de aborto. **Tumores maternos masculinizantes** podem também causar virilização de fetos femininos.

DDS 46,*XY*

Pessoas com essa condição intersexual têm **núcleos cromatina-negativos** (sem cromatina sexual) e uma constituição cromossômica 46,XY. Os genitais externos apresentam desenvolvimento variado, do mesmo modo que o desenvolvimento da genitália interna, devido a graus variados de desenvolvimento dos ductos paramesonéfricos.

Essas anomalias são causadas por produção inadequada de testosterona e de SIM pelos testículos fetais. O desenvolvimento testicular nesses indivíduos varia de rudimentar a normal. Os defeitos genéticos na síntese enzimática de testosterona pelos testículos fetais e nas células intersticiais produzem DDS 46,XY através da virilização inadequada do feto masculino.

Síndrome de insensibilidade ao androgênio

Pessoas com síndrome de insensibilidade ao androgênio, antes chamada de **síndrome de feminização testicular**, que ocorre em 1 a cada 20.000 nascidos vivos, são **mulheres de aparência normal**, apesar da presença de testículos e uma constituição cromossômica 46,XY (Fig. 12-41). Os genitais externos são femininos; entretanto, a vagina usualmente termina em uma bolsa cega, e o útero e tubas uterinas são ausentes ou rudimentares. Na puberdade, há desenvolvimento normal de mamas e características femininas; entretanto, a menstruação não ocorre.

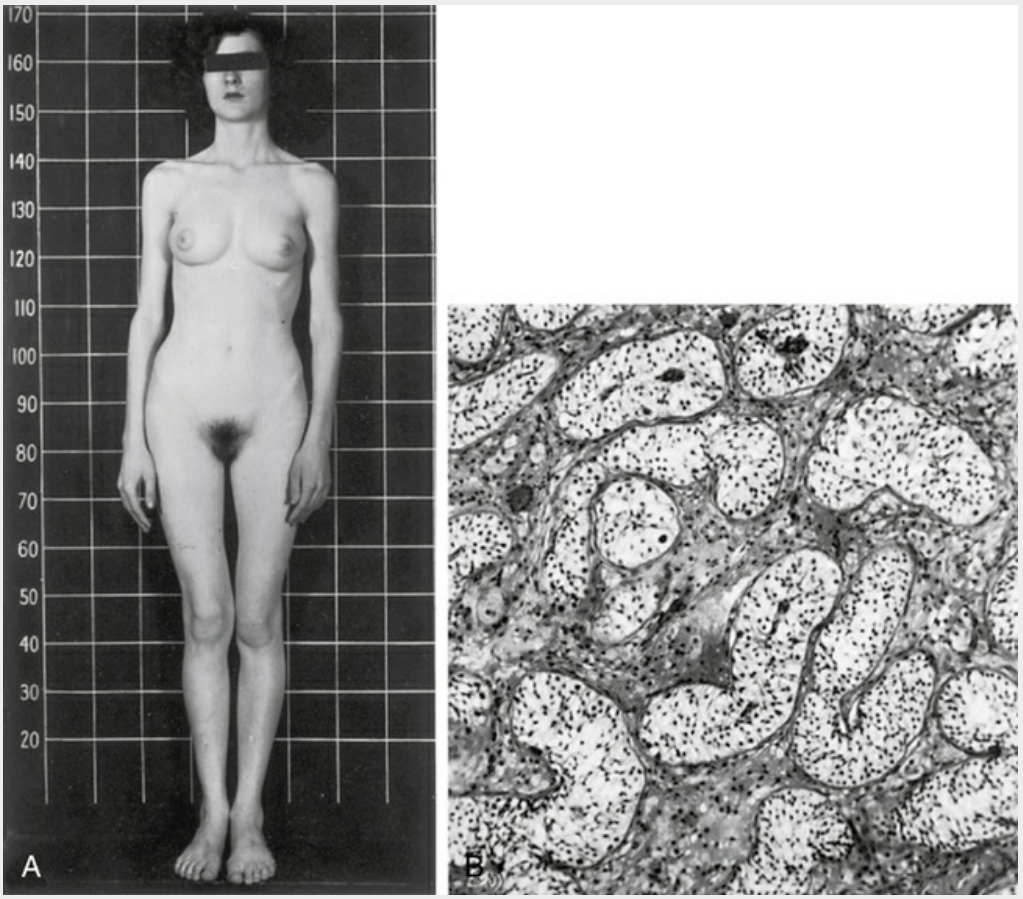


FIGURA 12-41 **A,** Fotografia de uma mulher de 17 anos de idade com síndrome de insensibilidade ao androgênio. A genitália externa é feminina; entretanto, ela tem um cariótipo 46,XY e testículos na região inguinal. **B,** Fotomicrografia de uma secção de um testículo removido da região inguinal dessa mulher mostrando túbulos seminíferos revestidos por células de Sertoli. Não há células germinativas e as células intersticiais são hipoplásticas. (De Jones HW, Scott WW: *Hermaproditism, genital anomalies and related endocrine disorders, Baltimore*, 1958, Williams & Wilkins.)

Os testículos estão usualmente no abdome ou nos canais inguinais, mas podem estar dentro dos grandes lábios. A falha da ocorrência de masculinização nessas pessoas resulta de uma resistência à ação da testosterona ao nível celular no tubérculo genital e pregas labioescrotais e uretrais (Fig. 12-37*A, B, D, F* e *H*).

Pessoas com **síndrome de insensibilidade androgênica parcial** exibem alguma masculinização ao nascimento, tal como a genitália externa ambígua, e elas podem ter um clitóris aumentado. A vagina termina cegamente e o útero é ausente. Os testículos estão nos canais inguinais ou nos grandes *lábios*. Usualmente há mutações pontuais na sequência que codifica o **receptor a androgênio**. Frequentemente, os testículos dessas pessoas são removidos tão logo eles sejam descobertos porque, em aproximadamente um terço desses indivíduos, tumores malignos se desenvolvem em torno dos 50 anos de idade. A síndrome de insensibilidade androgênica obedece a herança recessiva ligada ao X, e o gene que codifica o receptor a androgênio foi localizado.

Disgenesia gonadal mista

Pessoas com essa condição rara geralmente têm um complemento cromossômico 46,XY, com um testículo em um lado e uma gônada indiferenciada no outro lado. Os genitais internos são femininos; entretanto, derivados masculinos dos ductos mesonéfricos estão algumas vezes presentes (p. ex., um apêndice do epidídimo; Fig. 12-33*A*). Os genitais externos variam de femininos normais para estados intermediários, até masculinos normais. Na puberdade, não ocorre nem desenvolvimento de mamas, nem menstruação; entretanto, graus variados de virilização (características masculinas) são comuns.

HIPOSPÁDIA

Hipospádia é o defeito mais comum do pênis. Há quatro tipos principais:

- Hipospádia na glande, o tipo mais comum.
- Hipospádia peniana.

- Hipospádia penoescrotal.
- Hipospádia perineal.

Em 1 a cada 125 recém-nascidos masculinos, o orifício uretral externo é na superfície ventral da glande peniana (**hipospádia na glande**) ou na superfície ventral do corpo do pênis (**hipospádia peniana**). Usualmente, o pênis é insuficientemente desenvolvido e curvado ventralmente (***chordee;*** Fig. 12-42).

FIGURA 12-42 Hipospádia da glande em um bebê. O orifício uretral externo é na superfície ventral da glande do pênis *(seta)*.

As Hipospádias da glande e peniana constituem aproximadamente 80% dos casos. Na **hipospádia penoescrotal**, o orifício uretral é na junção do pênis e do escroto. Na **hipospádia perineal**, as pregas (saliências) labioescrotais deixam de se fundir (Figs. 12-37 e 12-38) e o orifício uretral externo é localizado entre as metades não fundidas do escroto. Uma vez que a genitália externa nesse tipo grave de hipospádia é ambígua, as pessoas com hipospádia perineal e criptorquidismo (testículos não descidos) são, às vezes, erroneamente diagnosticadas como tendo DDS 46,XY.

Hipospádia resulta da produção inadequada de androgênios pelos testículos fetais e/ou receptores inadequados para os hormônios. Mais provavelmente, estão envolvidos fatores genéticos e ambientais. Foi sugerido que a expressão de genes relacionados à testosterona está afetada. Esses defeitos resultam em falta de canalização do cordão ectodérmico na glande peniana e/ou falta de fusão das pregas uretrais; como consequência, há formação incompleta da uretra esponjosa.

Epispádia

Em 1 a cada 30.000 bebês masculinos, a uretra se abre na superfície dorsal do pênis; note que quando o pênis está flácido, sua superfície dorsal é dirigida anteriormente. Embora a epispádia possa ocorrer como uma entidade separada, ela é muitas vezes associada com **extrofia da bexiga** (Figs. 12-24 e 12-25*F*). A epispádia pode resultar de *interações ectodérmicas-mesenquimais inadequadas* durante o desenvolvimento do tubérculo genital (Fig. 12-37*A*). Como consequência, o tubérculo genital desenvolve-se mais dorsalmente que em embriões normais. Consequentemente, quando a **membrana urogenital** se rompe, o seio urogenital se abre na superfície dorsal do pênis (Fig. 12-37*B* e *C*). A urina é expelida na raiz do pênis malformado, que é localizada na bolsa perineal superficial.

Agenesia da genitália externa

A ausência congênita do pênis ou do clitóris é uma condição extremamente rara (Fig. 12-43). A falha do **tubérculo genital** em se desenvolver (Fig. 12-37*A* e *B*) pode resultar de interações ectodérmicas-mesenquimais inadequadas durante a sétima semana. A uretra usualmente se abre no períneo perto do ânus.

FIGURA 12-43 Períneo de um bebê com agenesia da genitália externa. Não existem órgãos genitais externos.

Pênis bífido e difalia

Esses defeitos são muito raros. **Pênis bífido** é usualmente associado com **extrofia da bexiga** (Fig. 12-24). Também pode ser associado com anormalidades do trato urinário e ânus imperfurado. A **difalia** (pênis duplo) resulta quando se desenvolvem dois tubérculos genitais; menos de 100 casos foram descritos mundialmente.

Micropênis

Nesta condição, o pênis é tão pequeno que fica quase oculto pelo coxim adiposo suprapúbico. O **micropênis** resulta de falha testicular fetal e é comumente associado ao hipopituitarismo (atividade diminuída do lobo anterior da hipófise).

Anomalias das tubas uterinas, útero e vagina

Defeitos das tubas uterinas são raros; há apenas algumas irregularidades, incluindo cistos hidáticos, óstios (aberturas) acessórios, ausência completa e segmentar das tubas, duplicação de uma tuba uterina, ausência da camada muscular e falta de canalização da tuba. Vários tipos de duplicação uterina e anomalias vaginais resultam de paradas do desenvolvimento do primórdio útero-vaginal durante a oitava semana (Fig. 12-44) por:

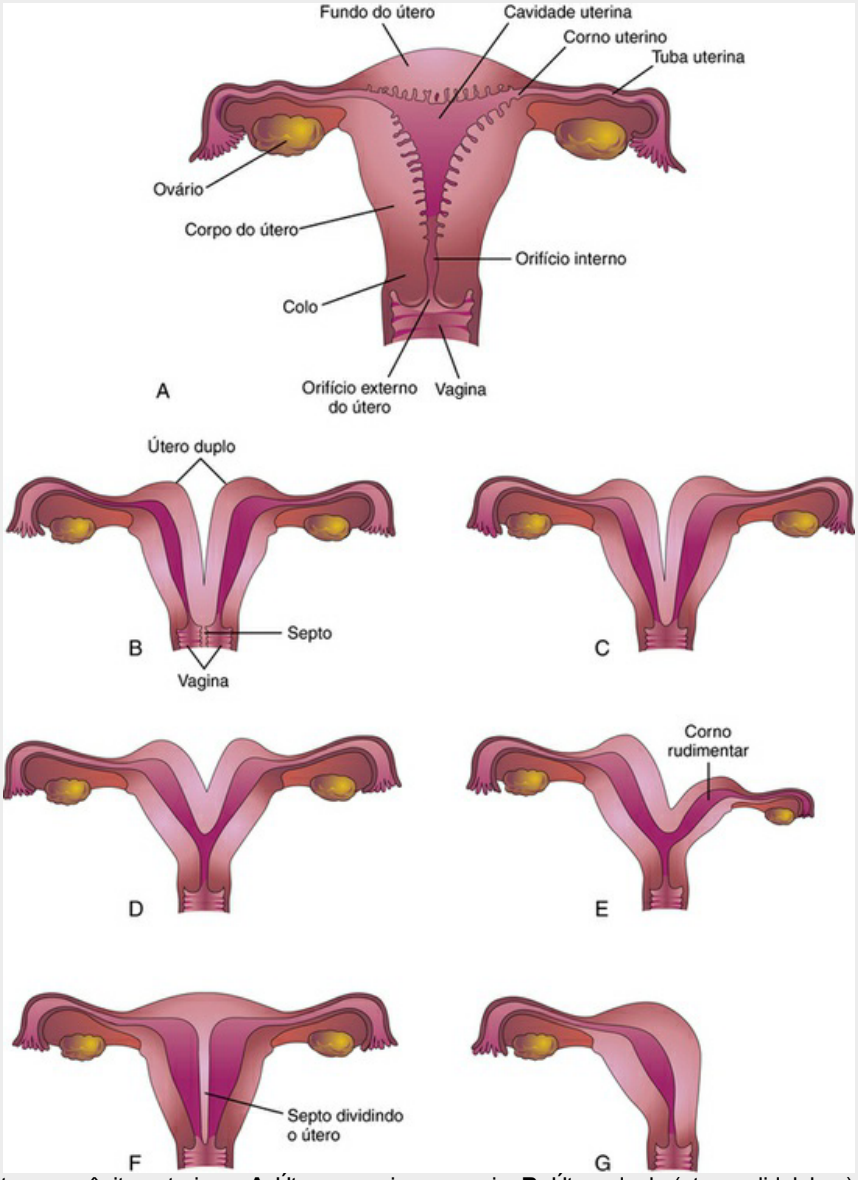


FIGURA 12-44 Defeitos congênitos uterinos. **A,** Útero e vagina normais. **B,** Útero duplo (uterus didelphys) e vagina dupla (*vagina duplex*). Note o septo separando a vagina em duas partes. **C,** Útero duplo com vagina única. **D,** Útero bicórneo (dois cornos uterinos). **E,** Útero bicórneo com um corno esquerdo rudimentar. **F,** Útero septado; o septo separa o corpo do útero. **G,** Útero unicórneo; existe apenas um corno lateral.

- Desenvolvimento incompleto de um ducto paramesonéfrico.
- Falha de partes de um ou ambos os ductos paramesonéfricos em se desenvolver.
- Fusão incompleta dos ductos paramesonéfricos.
- Canalização incompleta da placa vaginal em formar a vagina.

Útero duplo *(uterus didelphys)* resulta de falta de fusão das partes inferiores dos ductos paramesonéfricos. Pode ser associado com vagina dupla ou simples (ver Fig. 12-44*B-D*). Em alguns casos, o útero parece normal externamente, mas é dividido internamente por um septo fino (ver Fig. 12-44*F*). Se a duplicação afetar apenas a parte superior do corpo do útero, a condição é chamada **útero bicórneo** (Fig. 12-45, e ver também Fig. 12-44*D* e *E*).

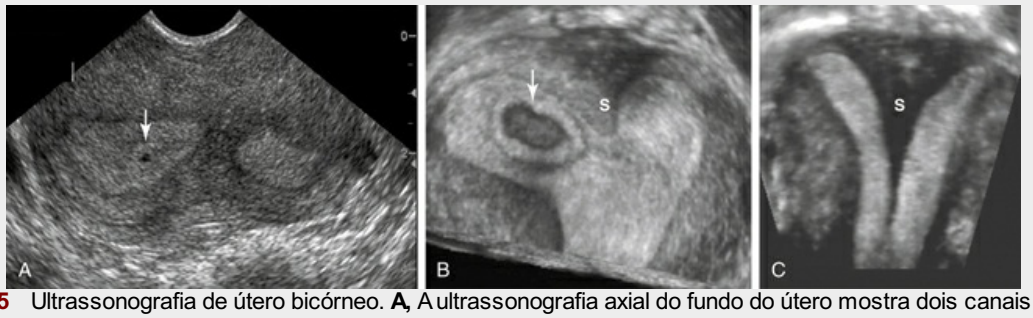


FIGURA 12-45 Ultrassonografia de útero bicórneo. **A,** A ultrassonografia axial do fundo do útero mostra dois canais endometriais separados com um saco coriônico (gestacional) de 1 semana *(seta)*. **B,** Ultrassonografia tridimensional da mesma paciente com um saco coriônico de 4 semanas *(seta)* à direita de um septo uterino *(S)*. **C,** Ultrassonografia coronal de um útero com um grande septo *(S)* estendendo-se até o colo.

Se o crescimento de um ducto paramesonéfrico for retardado e o ducto não se fundir com o segundo ducto, desenvolve-se **um útero bicórneo com um corno rudimentar** (ver Fig. 12-44*E*). O corno rudimentar pode não se comunicar com a cavidade do útero. **Um útero unicórneo** se desenvolve quando um ducto paramesonéfrico deixa de se desenvolver; isto resulta em um útero com uma tuba uterina (ver Fig. 12-44*G*). Em muitos casos, os indivíduos são férteis mas podem ter uma incidência aumentada de parto prematuro ou perda recorrente de gravidez.

Ausência de Vagina e Útero

Em aproximadamente 1 a cada 5.000 nascimentos ocorre ausência da vagina. Isso resulta da falha dos **bulbos sinovaginais** em se desenvolverem e formarem a placa vaginal (ver Figs. 12-33, Figs. 12-33*B* e 12-36*A*). Quando a vagina está ausente, o útero usualmente é ausente porque é o útero em desenvolvimento (primórdio uterovaginal) que induz a formação dos bulbos sinovaginais, os quais se fundem para formar a placa vaginal.

Outras Anomalias Vaginais

A falta de canalização da placa vaginal resulta em atresia (bloqueamento) da vagina. Um **septo vaginal transverso** ocorre em aproximadamente 1 a cada 80.000 mulheres. Usualmente o septo é localizado na junção dos terços médio e superior da vagina. A falha da extremidade inferior da placa vaginal em se perfurar resulta em um **hímen imperfurado**, a anomalia mais comum do trato reprodutor feminino que resulta em obstrução. Variações na aparência do hímen são comuns (Fig. 12-46). O orifício vaginal varia em diâmetro desde muito pequeno a grande, e pode haver mais de um orifício.

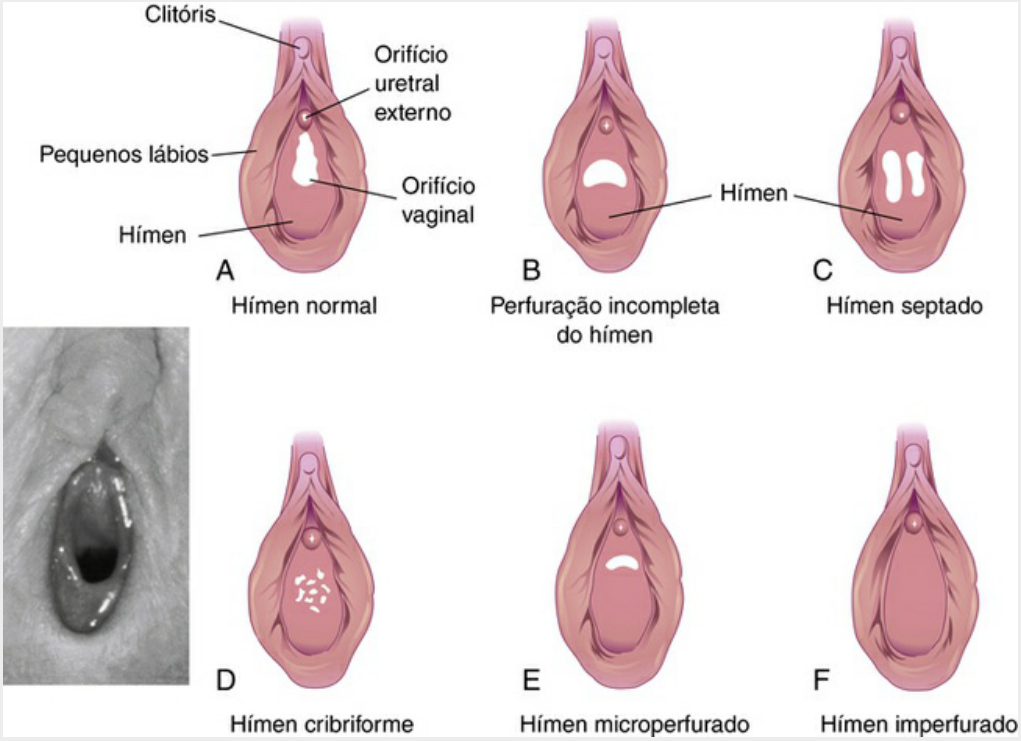


FIGURA 12-46 **A** a **F,** Anomalias congênitas do hímen. A aparência normal do hímen está ilustrada em **A** e na fotografia em preto e branco *(esquerda),* um hímen crescêntico normal em uma menina pré-púbere.

Desenvolvimento dos canais inguinais

Os **canais inguinais** formam caminhos para os testículos descerem da parede abdominal dorsal através da parede abdominal anterior para dentro do escroto. *Os canais inguinais desenvolvem-se em ambos os sexos* por causa do estágio morfologicamente indiferenciado de desenvolvimento sexual. À medida que o mesonefro degenera, um ligamento, o **gubernáculo**, se desenvolve em cada lado do abdome a partir do polo caudal da gônada (Fig. 12-47*A*). O gubernáculo passa obliquamente através da parede abdominal anterior em desenvolvimento no local do futuro canal inguinal (Fig. 12-47*B-D*) e se fixa caudalmente à superfície interna das **saliências labioescrotais** (futuras metades do escroto ou dos grandes lábios).

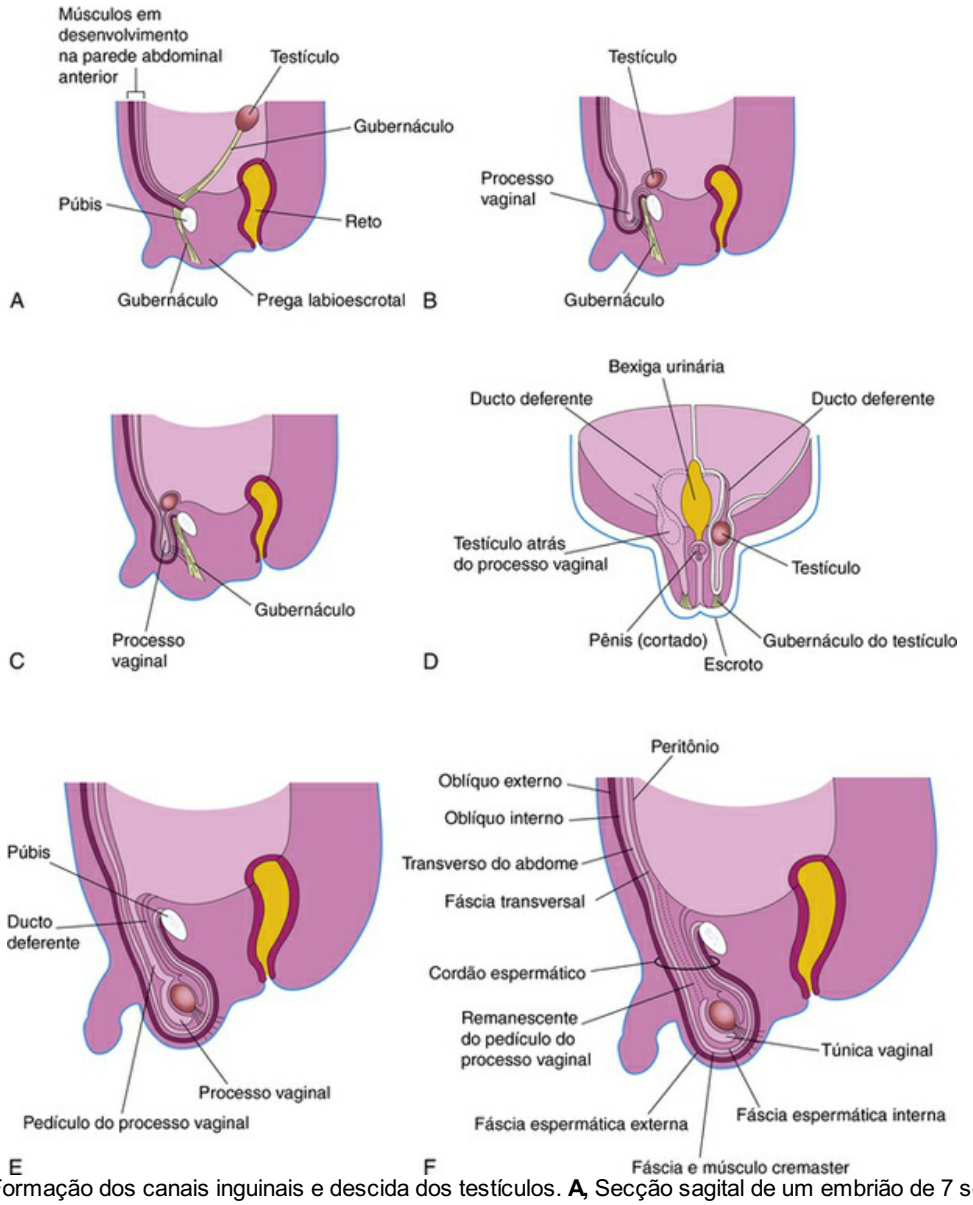


FIGURA 12-47 Formação dos canais inguinais e descida dos testículos. **A,** Secção sagital de um embrião de 7 semanas mostrando o testículo antes da sua descida da parede abdominal dorsal. **B** e **C,** Secções semelhantes aproximadamente com 28 semanas mostrando o processo vaginal e o testículo começando a passar através do canal inguinal. Note que o processo vaginal carrega camadas fasciais da parede abdominal anterior. **D,** Secção frontal de um feto de aproximadamente 3 dias mais tarde, ilustrando a descida do testículo posterior no processo vaginal. O processo foi cortado no lado esquerdo para mostrar o testículo e o ducto deferente. **E,** Secção sagital de um recém-nascido masculino mostrando o processo vaginal se comunicando com a cavidade peritoneal por um pedículo estreito. **F,** Secção semelhante de um bebê masculino de 1 mês após obliteração do pedículo do processo vaginal. Observe que as camadas distendidas da fáscia da parede abdominal agora formam as coberturas do cordão espermático.

O **processo vaginal**, uma evaginação de peritônio, desenvolve-se ventral ao gubernáculo (um cordão fibroso que conecta duas estruturas, p.ex., o testículo e o escroto) e hernia-se através da parede abdominal ao longo do caminho formado por esse cordão (Fig. 12-47*B*). O processo vaginal carrega extensões das camadas da parede abdominal, as quais formam as paredes do canal inguinal. Essas camadas também formam as coberturas do cordão espermático e dos testículos (Fig. 12-47*D-F*). A abertura na fáscia transversal produzida pelo processo vaginal se torna o **anel inguinal profundo**, e a abertura criada na aponeurose oblíqua externa (parte tendinosa larga, achatada, do músculo oblíquo externo do abdome) forma o **anel inguinal superficial.**

Distúrbios intersexuais complexos ou não determinados do desenvolvimento sexual

Em embriões com **complexos cromossômicos sexuais anormais**, tais como XXX ou XXY, o número de cromossomos X parece não ser importante na determinação do sexo. Se um cromossomo Y normal estiver presente, o embrião se desenvolve como um homem. Se nenhum cromossomo Y estiver presente ou a região determinante de testículos do cromossomo Y estiver ausente ocorre desenvolvimento feminino. A perda de um cromossomo X não parece interferir com a migração de células germinativas primordiais para as cristas

gonadais, porque algumas células germinativas foram observadas nas gônadas fetais de mulheres 45,XO com **síndrome de Turner** (Figs. 20-3 e 20-4). Dois cromossomos X são,no entanto, necessários para produzir desenvolvimento ovariano normal.

Deslocamento dos testículos e dos ovários

Descida dos Testículos

A descida dos testículos está associada:

- Ao aumento dos testículos e atrofia do **mesonefro** (rins mesonéfricos), permitindo o movimento dos testículos caudalmente ao longo da parede abdominal posterior.
- À atrofia dos **ductos paramesonéfricos** induzida pela SIM, possibilitando o movimento transabdominal dos testículos para os anéis inguinais profundos.
- Ao aumento do **processo vaginal** que guia o testículo através do canal inguinal para dentro do escroto.

Com 26 semanas, os testículos já desceram retroperitonealmente (externos ao peritônio) da região lombar superior da parede abdominal posterior para os anéis inguinais profundos (Fig. 12-47*B* e *C*). Essa mudança de posição ocorre à medida que a pelve fetal aumenta e o corpo ou tronco se alonga. **O movimento transabdominal dos testículos** é em grande parte um movimento relativo que resulta do crescimento da parte cranial do abdome afastando-se da futura região pélvica. A descida dos testículos através dos canais inguinais para dentro do escroto é controlada por androgênios (p. ex., testosterona) produzidos pelos testículos fetais (Fig. 12-33*A*). O **gubernáculo** forma um caminho através da parede abdominal anterior para o processo vaginal seguir durante a formação do canal inguinal (Fig. 12-47*B*-*E*). O gubernáculo ancora o testículo ao escroto e dirige sua descida para dentro do escroto. A passagem do testículo através do canal inguinal também pode ser auxiliada pelo aumento na *pressão intra-abdominal* que resulta do crescimento das vísceras abdominais.

A descida dos testículos através dos canais inguinais para dentro do escroto usualmente começa durante a 26ª semana, e em alguns fetos leva de 2 a 3 dias. Em torno de 32 semanas, ambos os testículos estão presentes no escroto, na maioria dos casos. Os testículos passam externos ao peritônio e ao processo vaginal.

Depois que os testículos entram no escroto, o canal inguinal se contrai em torno do cordão espermático. Mais de 97% dos recém-nascidos a termo têm ambos os testículos no escroto. Durante os primeiros 3 meses após o nascimento, a maioria dos testículos que não desceram, descem para dentro do escroto.

O modo de descida do testículo explica porque o **ducto deferente** cruza anterior ao ureter (Fig. 12-33*A*); também explica o trajeto dos **vasos testiculares**. Esses vasos se formam quando os testículos estão localizados no alto da parede abdominal posterior. À medida que os testículos descem, eles levam consigo o ducto deferente e os vasos e são embainhados pelas extensões das fáscias da parede abdominal (Fig. 12-47*F*).

- A extensão da fáscia transversal se torna a **fáscia espermática interna**.
- As extensões do músculo oblíquo interno e fáscia se tornam o **músculo e fáscia do cremaster**.
- A extensão da fáscia transversal se torna a **fáscia espermática interna**.

Dentro do escroto, o testículo se projeta dentro da extremidade distal do **processo vaginal**. Durante o período perinatal, o pedículo de conexão do processo normalmente se oblitera, formando uma membrana serosa, a **túnica vaginal**, a qual cobre a frente e os lados do testículo (Fig. 12-47*F*).

Descida dos Ovários

Os ovários também descem da região lombar da parede abdominal posterior e se deslocam para a parede lateral da pelve; entretanto, eles não passam a pelve e entram nos canais inguinais. O **gubernáculo** é fixado ao útero perto da inserção da tuba uterina. A parte cranial do gubernáculo se torna o **ligamento ovariano**, e a parte caudal forma o **ligamento redondo do útero** (Fig. 12-33*C*). Os ligamentos redondos passam através dos canais inguinais e terminam nos grandes **lábios**. O **processo vaginal** relativamente pequeno na mulher usualmente se oblitera e desaparece muito antes do nascimento. Um processo persistente no feto é conhecido como **processo vaginal do peritônio** (canal de Nuck).

Sumário do sistema urogenital

- O desenvolvimento dos sistemas urinário e genital estão intimamente associados.

- O sistema urinário se desenvolve antes do sistema genital.
- Três sistemas renais sucessivos se desenvolvem: **pronefro** (não funcional), **mesonefro** (órgãos excretores temporários) e **metanefro** (primórdios dos rins permanentes).
- Os **metanefros** se desenvolvem a partir de duas fontes: os **brotos uretéricos**, que dão origem ao **ureter**, pelve renal, cálices e túbulos coletores, e o blastema metanefrogênico, que dá origem aos **néfrons**.
- De início, os **rins** estão localizados na pelve; entretanto, eles gradualmente mudam de posição para o abdome. Essa migração aparente resulta do crescimento desproporcional das regiões lombares e sacrais fetais.

Criptorquidismo

O criptorquidismo (testículos ocultos) é o defeito mais comum em recém-nascidos; ocorre em cerca de 30% dos meninos prematuros e 3% a 5% dos meninos nascidos a termo. Isso reflete o fato de que os testículos começam a descer para o escroto em torno do final do segundo trimestre. O criptorquidismo pode ser unilateral ou bilateral. Na maioria dos casos, os testículos que não desceram, descem para o escroto até o fim do primeiro ano. Se ambos os testículos permanecerem dentro ou imediatamente fora da cavidade abdominal, eles deixam de amadurecer e a esterilidade é comum.

Se o criptorquidismo não for corrigido, esses meninos têm um risco significativamente mais alto de desenvolver tumores de células germinativas, especialmente em casos de *criptorquidismo abdominal*. Testículos que não desceram são, muitas vezes, histologicamente normais ao nascimento, mas a falta de desenvolvimento e a atrofia são detectáveis em torno do fim do primeiro ano. Os testículos criptorquídicos podem estar na cavidade abdominal ou em qualquer local ao longo do caminho usual de descida dos testículos, mas eles geralmente estão no canal inguinal (Fig. 12-48*A*). A causa da maioria dos casos de criptorquidismo é desconhecida; entretanto, uma deficiência de produção de androgênios pelos testículos fetais constitui um fator importante.

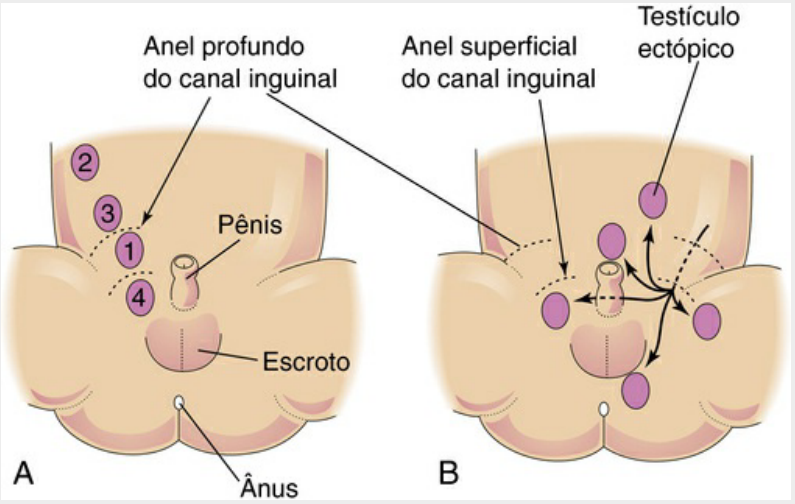


FIGURA 12-48 Locais possíveis de testículos criptorquídicos e ectópicos. **A,** Posições de testículos criptorquídicos, numeradas (1 a 4) em ordem de frequência. **B,** Localizações usuais de testículos ectópicos.

Testículos ectópicos

À medida que os testículos passam através do canal inguinal, eles podem se desviar do seu caminho usual de descida e chegar a várias localizações anormais (ver Fig. 12-48*B*):

- Intersticial (externo à aponeurose do músculo oblíquo externo).
- Na parte proximal da coxa medial.
- Dorsal ao pênis.
- No lado oposto (ectopia cruzada).

Todos os tipos de testículos ectópicos são raros, mas a ectopia intersticial ocorre mais frequentemente. Um testículo ectópico ocorre quando uma parte do gubernáculo passa para uma localização anormal e o testículo o acompanha.

Hérnia inguinal congênita

Se a comunicação entre a túnica vaginal e a cavidade peritoneal não se fechar (Fig. 12-49*A* e *B*), ocorre um processo vaginal persistente. Uma alça de intestino pode herniar-se através dele para o escroto ou nos grandes lábios (ver Fig. 12-49*B*).

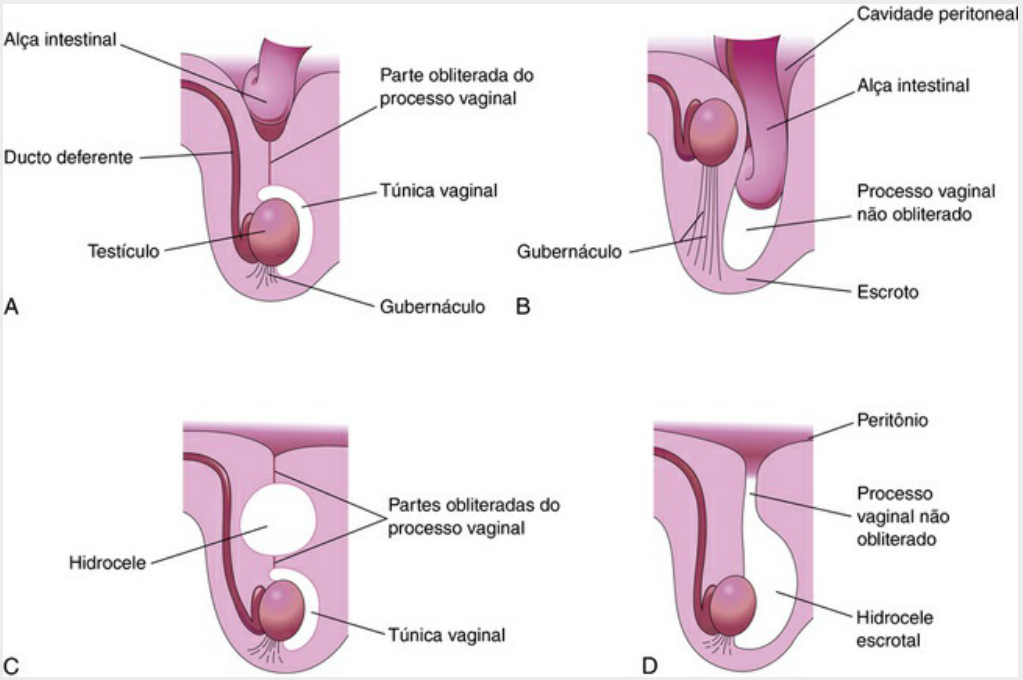


FIGURA 12-49 Diagramas de secções sagitais ilustrando condições que resultam da falha de fechamento do processo vaginal. **A,** Hérnia inguinal congênita incompleta resultante da persistência da parte proximal do processo vaginal. **B,** Hérnia inguinal congênita completa para dentro do escroto resultando da persistência do processo vaginal. Criptorquidismo, um defeito comumente associado, também está ilustrado. **C,** Grande hidrocele que resultou de uma parte não obliterada do processo vaginal. **D,** Hidrocele do testículo e cordão espermático resultante da passagem do líquido peritoneal por um processo vaginal não obliterado.

Remanescentes embrionários assemelhando-se ao ducto deferente ou epidídimo são muitas vezes encontrados em sacos de hérnia inguinal. A hérnia inguinal congênita é muito mais comum em homens, especialmente quando há testículos não descidos. Essas hérnias são também comuns com testículos ectópicos e na **síndrome de insensibilidade aos androgênios** (Fig. 12-41).

Hidrocele

Ocasionalmente, a extremidade abdominal do **processo vaginal** permanece aberta; contudo, ela é pequena demais para permitir a herniação do intestino. O líquido peritoneal passa para dentro do **processo vaginal patente** e forma uma **hidrocele escrotal** (Fig. 12-49*D*). Se apenas a parte média do processo vaginal permanecer aberta, o líquido pode se acumular e dar origem a uma **hidrocele do cordão espermático** (Fig. 12-49*C*).

- Defeitos congênitos dos rins e ureteres são comuns. A divisão incompleta do broto uretérico resulta em um **ureter duplo** e **rim supranumerário**. Um rim ectópico anormalmente rotado ocorre se o rim em desenvolvimento permanecer na sua posição embrionária na pelve.
- A **bexiga urinária** se desenvolve do **seio urogenital** e do mesênquima esplâncnico circundante. A uretra feminina e a maior parte da uretra masculina têm uma origem semelhante.
- A **extrofia da bexiga** resulta de um raro defeito da parede corporal ventral através do qual a parede posterior da bexiga urinária faz protrusão pela parede abdominal. **Epispádia** é um defeito associado comum em homens; a uretra se abre no dorso do pênis.
- O **sistema genital** se desenvolve em estreita associação com o sistema urinário. O **sexo cromossômico** é estabelecido na fecundação; entretanto, as gônadas não atingem características sexuais até a sétima semana.
- As **células germinativas primordiais** se formam na parede da **vesícula umbilical** durante a quarta semana e

migram para as gônadas em desenvolvimento, onde elas se diferenciam em células germinativas (oogônias/espermatogônias).

- A **genitália externa** não adquire características distintas masculinas ou femininas até a 12ª semana. A genitália se desenvolve a partir de primórdios que são idênticos em ambos os sexos.
- O **sexo gonadal** é determinado pelo **fator determinante de testículos**, que é localizado no cromossomo Y. O fator determinante de testículos dirige a diferenciação testicular. As **células intersticiais** (células de Leydig) produzem **testosterona**, a qual estimula o desenvolvimento dos **ductos mesonéfricos** em ductos genitais masculinos. A testosterona também estimula o desenvolvimento da genitália externa indiferenciada no pênis e escroto. A SIM, produzida pelas **células de Sertoli,** inibe o desenvolvimento dos **ductos paramesonéfricos** (primórdios dos ductos genitais femininos).
- Na ausência de um cromossomo Y e presença de dois cromossomos X, desenvolvem-se os ovários, os **ductos mesonéfricos** regridem e os **ductos paramesonéfricos** se desenvolvem em útero e tubas uterinas. A vagina se desenvolve a partir da **placa vaginal** derivada do **seio urogenital**, e a genitália externa indiferenciada se desenvolve no clitóris e nos grandes e pequenos lábios.
- Pessoas com **DDS ovotesticular** têm ambos tecido ovariano e testicular e genitália interna e externa variável. No distúrbio do desenvolvimento sexual 46,XY, os testículos fetais falham em produzir quantidades adequadas de hormônios masculinizantes ou há insensibilidade tecidual das estruturas sexuais aos hormônios. No distúrbio do desenvolvimento sexual 46,XX, a causa é geralmente a **hiperplasia suprarrenal congênita**, *uma doença das glândulas suprarrenais fetais que causa* produção excessiva de androgênios e masculinização da genitália externa.
- A maioria dos defeitos do trato genital feminino, como **útero duplo**, resulta da fusão incompleta dos ductos paramesonéfricos. O **criptorquidismo** e os **testículos ectópicos** resultam de anormalidades da descida testicular.
- A **hérnia inguinal congênita** e a **hidrocele** resultam da persistência do **processo vaginal.** Falha das pregas uretrais em se fundirem em homens resulta em vários tipos de **hipospádias.**

Problemas de orientação clínica

Caso 12–1

Uma menina de 4 anos ainda usava fraldas porque estava molhada continuamente. O pediatra viu urina saindo da vagina da criança. Um urograma intravenoso mostrou duas pelves renais e dois ureteres no lado direito. Um ureter era claramente observado entrando na bexiga, mas a terminação do outro não era vista claramente. Um urologista pediátrico examinou a criança sob anestesia geral e observou uma pequena abertura na parede posterior da vagina. O urologista passou um pequeno cateter nessa abertura e injetou meio de contraste. Esse procedimento mostrou que a abertura na vagina era o orifício do segundo ureter.

- Qual é a base embriológica para as duas pelves renais e os dois ureteres?
- Descreva a base embriológica de um orifício uretérico ectópico.
- Qual é a base anatômica do gotejamento contínuo de urina para dentro da vagina?

Caso 12–2

Um radiologista efetuou cateterismo de artéria femoral e aortografia (visualização radiográfica da aorta e seus ramos) em um paciente que não tinha atividade cerebral por ter sofrido um acidente de automóvel. A família do paciente tinha concordado em doar órgãos. O exame mostrou uma única artéria renal grande à direita, mas uma artéria renal normal e uma pequena à esquerda. Só o rim direito foi usado para transplante. O enxerto de uma pequena artéria renal acessória na aorta seria difícil por causa do seu tamanho, e parte do rim morreria se uma das artérias não fosse enxertada com sucesso.

- As artérias renais acessórias são comuns?
- Qual é a base embriológica das duas artérias renais esquerdas?
- Em que outra circunstância poderia uma artéria renal acessória ser de importância clínica?

Caso 12–3

Uma mulher de 32 anos com uma curta história de cólica, dor abdominal inferior e dor à palpação foi submetida a uma

laparotomia por causa de uma suspeita de gravidez ectópica. A cirurgia revelou uma gravidez em um corno uterino direito rudimentar.

- Esse tipo de defeito congênito uterino é comum?
- Qual é a base embriológica do corno uterino rudimentar?

Caso 12–4

Durante o exame físico de um recém-nascido masculino, foi observado que a uretra se abria na superfície ventral do pênis na junção da glande peniana e o corpo do pênis. O pênis era curvado para sua superfície inferior.

- Cite os termos médicos para os defeitos congênitos descritos.
- Qual é a base embriológica do orifício uretral anormal?
- Essa anomalia é comum? Discuta a sua base etiológica.

Caso 12–5

Uma mulher foi impedida de competir nas Olimpíadas porque a testagem revelou um complemento cromossômico XY.

- Ela é um homem ou uma mulher?
- Qual é a base provável para os resultados desse teste?
- Há uma base anatômica para não a deixar competir nas Olimpíadas?

Caso 12–6

Um menino de 10 anos sofreu dor na sua virilha esquerda enquanto tentava levantar uma caixa pesada. Mais tarde ele observou uma saliência na sua virilha. Quando ele contou à sua mãe sobre o caroço, ela marcou consulta com o médico da família. Depois de um exame físico, foi feito um diagnóstico de hérnia inguinal indireta.

- Explique a base embriológica desse tipo de hérnia inguinal.
- Baseando-se no seu conhecimento embriológico, liste as camadas do cordão espermático que cobririam o saco herniário.

A discussão desses problemas é apresentada no Apêndice, na parte final deste livro.

Bibliografia e leituras sugeridas

Ashley, R. A., Barthold, J. S., Kolon, T. F. Cryptorchidism: pathogenesis, diagnosis and prognosis. *Urol Clin North Am*. 2010; 37:183.

Avni, F. E., Maugey-Laulom, B., Cassart, M., et al. The fetal genitourinary tract. In Callen P.W., ed.: *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*, ed 5, Philadelphia: Saunders, 2008.

Bendon, R. W. Oligohydramnios. *Front Fetal Health*. 2000; 2:10.

Billmire, D. F. Germ cell tumors. *Surg Clin North Am*. 2006; 86:489.

Elder, J. S. Urologic disorders in infants and children. In Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B., eds.: *Nelson textbook of pediatrics*, ed 17, Philadelphia: Saunders, 2004.

Faa, G., Gerosa, C., Fanni, D., et al. Morphogenesis and molecular mechanisms involved in human kidney development. *J Cell Physiol*. 2012; 227:1257.

Fiegel, H. C., Rolle, U., Metzger, R., et al. Embryology of testicular descent. *Semin Pediatr Surg*. 2011; 20:161.

Haynes, J. H. Inguinal and scrotal disorders. *Surg Clin North Am*. 2006; 86:371.

Hecht, N. B. Molecular mechanism of male germ cell differentiation. *Bioessays*. 1998; 20:555.

Kluth, D., Fiegel, H. C., Geyer, C. Embryology of the distal urethra and external genitals. *Semin Pediatr Surg*. 2011; 20:176.

Kraft, K. H., Shukla, A. R., Canning, D. A. Hypospadia. *Urol Clin North Am*. 2010; 37:167.

Kuure, S., Vuolteenaho, R., Vainio, S. Kidney morphogenesis: cellular and molecular regulation. *Mech Dev*. 2000; 92:19.

Lambert, S. M., Vilain, E. J., Kolon, T. F. A practical approach to ambiguous genitalia in the newborn period. *Urol Clin North Am*. 2010; 37:195.

Lancaster, M. A., Gleeson, J. G. Cystic kidney disease: the role of Wnt signaling. *Trends Mol Med*. 2010; 16:349.

Larney, C., Bailey, T. Y.L., Koopman, P. Switching on sex: transcriptional regulation of the testis-determining gene Sry. *Development*. 2014; 141:2195.

Lee, P. A., Houk, C. P., Ahmed, S. F., et al. Consensus statement on management of intersex disorders. *Pediatrics*. 2006; 118:e4888.

Little, M., Georgas, K., Pennisi, D., et al. Kidney development: two tales of tubulogenesis. *Curr Top Dev Biol*. 2010; 90:193.

Meeks, J., Schaeffer, E. M. Genetic regulation of prostate development. *J Androl*. 2011; 32:210.

Moore, K. L., Dalley, A. F., Agur, A. M.R. *Clinically oriented anatomy*, ed 7. Baltimore: Williams & Wilkins; 2014.

Nebot-Cegarra, J., Fàbregas, P. J., Sánchez-Pérez, I. Cellular proliferation in the urorectal septation complex of the human embryo at Carnegie stages 13-

18: a nuclear area-based morphometric analysis. *J Anat*. 2005; 207:353.

Nishida, H., Miyagawa, S., Matsumaru, D., et al. Gene expression analyses on embryonic external genitalia: identification of regulatory genes possibly involved in masculinization process. *Congenit Anom*. 2008; 48:63.

Palmert, M. R., Dahms, W. T. Abnormalities of sexual differentiation. In Martin R.J., Fanaroff A.A., Walsh M.C., eds.: *Fanaroff and Martin's neonatal–perinatal medicine: diseases of the fetus and infant*, ed 8, Mosby: Philadelphia, 2006.

Persaud, T. V.N. Embryology of the female genital tract and gonads. In Copeland L.J., Jarrell J., eds.: *Textbook of gynecology*, ed 2, Saunders: Philadelphia, 2000.

Poder, L. Ultrasound evaluation of the uterus. In Callen P.W., ed.: *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*, ed 5, Saunders: Philadelphia, 2008.

Powell, D. M., Newman, K. D., Randolph, J. A proposed classification of vaginal anomalies and their surgical correction. *J Pediatr Surg*. 1995; 30:271.

Sobel, V., Zhu, Y.-S., Imperato-McGinley, J. Fetal hormones and sexual differentiation. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2004; 31:837.

Stec, A. A. Embryology and bony and pelvic floor anatomy in the bladder and exstrophy-epispadias complex. *Semin Pediatr Surg*. 2011; 20:66.

Telega, G., Cronin, D., Avner, E. D. New approaches to the ARKPD patient with dual kidney–liver complications. *Pediatr Transplant*. 2013; 17:328.

Vogt, B. A., Dell, K. M., Davis, I. D. The kidney and urinary tract. In Martin R.J., Fanaroff A.A., Walsh M.C., eds.: *Fanaroff and Martin's neonatal–perinatal medicine: diseases of the fetus and infant*, ed 8, Mosby: Philadelphia, 2006.

Witschi, E. Migration of the germ cells of human embryos from the yolk sac to the primitive gonadal folds. *Contr Embryol Carnegie Inst*. 1948; 32:67.

Woolf, A. S. A molecular and genetic view of human renal and urinary tract malformations. *Kidney Int*. 2000; 58:500.

Yiee, J. H., Baskin, L. S. Environmental factors in genitourinary development. *J Urol*. 2010; 184:34.

CAPÍTULO 13

Sistema Cardiovascular

Desenvolvimento Inicial do Coração e dos Vasos Sanguíneos
- Desenvolvimento de Veias Associadas ao Coração Embrionário
- Destino das Artérias Vitelinas e Umbilicais

Desenvolvimento Final do Coração
- Circulação através do Coração Primitivo
- Septação do Coração Primitivo
- Alterações no Seio Venoso
- Sistema de Condução do Coração

Defeitos Congênitos do Coração e dos Grandes Vasos

Derivados das Artérias do Arco Faríngeo
- Derivados do Primeiro Par de Artérias do Arco Faríngeo
- Derivados do Secundo Par de Artérias do Arco Faríngeo
- Derivados do Terceiro Par de Artérias do Arco Faríngeo
- Derivados do Quarto Par de Artérias do Arco Faríngeo
- Destino do Quinto Par de Artérias do Arco Faríngeo
- Derivados do Sexto Par de Artérias do Arco Faríngeo
- Defeitos Congênitos das Artérias dos Arcos Faríngeos

Circulação Fetal e Neonatal
- Circulação Fetal
- Circulação Neonatal Transitória
- Derivados de Vasos e Estruturas Fetais

Desenvolvimento do Sistema Linfático
- Desenvolvimento dos Sacos e Ductos Linfáticos
- Desenvolvimento do Ducto Torácico
- Desenvolvimento dos Linfonodos
- Desenvolvimento dos Linfócitos
- Desenvolvimento do Baço e Tonsilas

Resumo do Sistema Cardiovascular

Problemas de Orientação Clínica

O sistema cardiovascular é o primeiro sistema principal a funcionar no embrião. O coração primitivo e o sistema vascular aparecem no meio da terceira semana (Fig. 13-1). Esse desenvolvimento cardíaco precoce ocorre porque o rápido crescimento embrionário não pode mais satisfazer suas exigências nutricionais e de oxigênio somente através da difusão. Consequentemente, há uma necessidade por um método eficiente de aquisição de oxigênio e nutrientes do sangue materno e de eliminação do dióxido de carbono e produtos residuais.

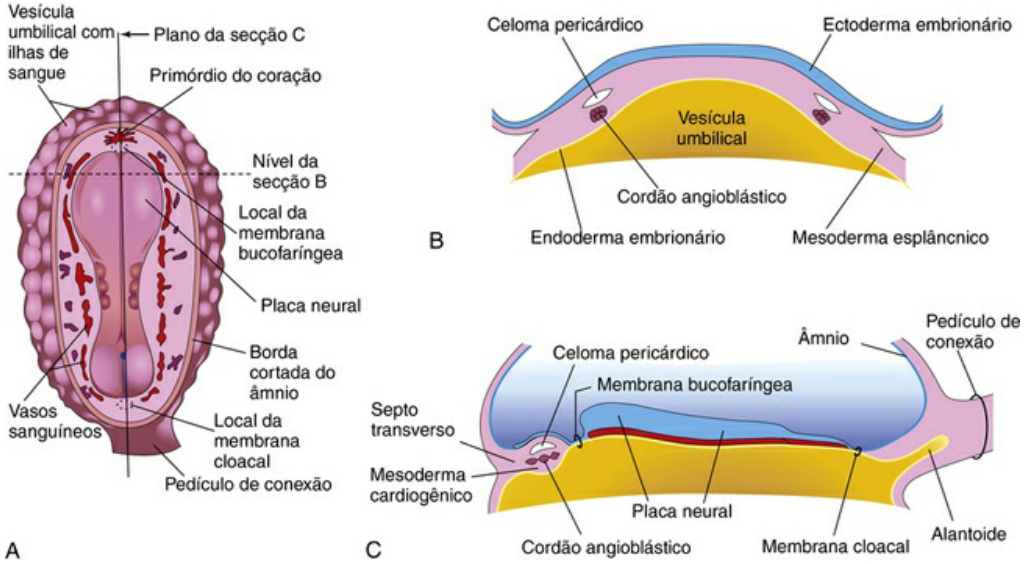


FIGURA 13-1 Desenvolvimento inicial do coração. **A,** Desenho de uma vista dorsal de um embrião (aproximadamente 18 das). **B,** Secção transversal do embrião apresentando os cordões angioblásticos no mesoderma cardiogênico e suas relações com o celoma pericárdico. **C,** Secção longitudinal do embrião, ilustrando a relação dos cordões angioblásticos com a membrana bucofaríngea, celoma pericárdico e septo transverso.

Células progenitoras cardíacas multipotentes de várias fontes, contribuem para a formação do coração. Isso inclui duas populações mesodérmicas distintas das células precursoras cardíacas, um campo cardíaco primário (primeiro) e um segundo campo cardíaco. Células da crista neural também contribuem para a formação do coração. Células mesodérmicas da linha primitiva migram para formar cordões pareados bilaterais do *campo cardíaco primário*. Células progenitoras cardíacas do mesoderma faríngeo são constituídas como o *segundo campo cardíaco*, que está localizado medial ao primeiro campo cardíaco.

Estágios sucessivos no desenvolvimento do sangue e dos vasos sanguíneos (**angiogênese**) são descritos no Capítulo 4, Figura 4-11. Vasos sanguíneos primitivos não podem ser diferenciados estruturalmente como artérias ou veias; entretanto, eles são nomeados de acordo com seus destinos futuros e com o relacionamento com o coração.

Desenvolvimento inicial do coração e dos vasos sanguíneos

Por volta do 18° dia, o mesoderma lateral possui componentes de somatopleura e esplancnopleura; essa última dá origem a quase todos os componentes do coração. Essas células endocárdicas iniciais se separam do mesoderma para criar tubos cardíacos pareados. Conforme o dobramento embrionário lateral ocorre, os **tubos endocárdicos do coração** se aproximam e fundem-se para formar um único **tubo cardíaco** (Figs. 13-7C e 13-9C). A fusão dos tubos cardíacos começa na extremidade cranial do coração em desenvolvimento e se estende caudalmente. *O coração começa a bater com 22 a 23 dias* (Fig. 13-2). O fluxo sanguíneo se inicia durante a quarta semana, e os batimentos cardíacos podem ser visualizados pela ultrassonografia com Doppler (Fig. 13-3).

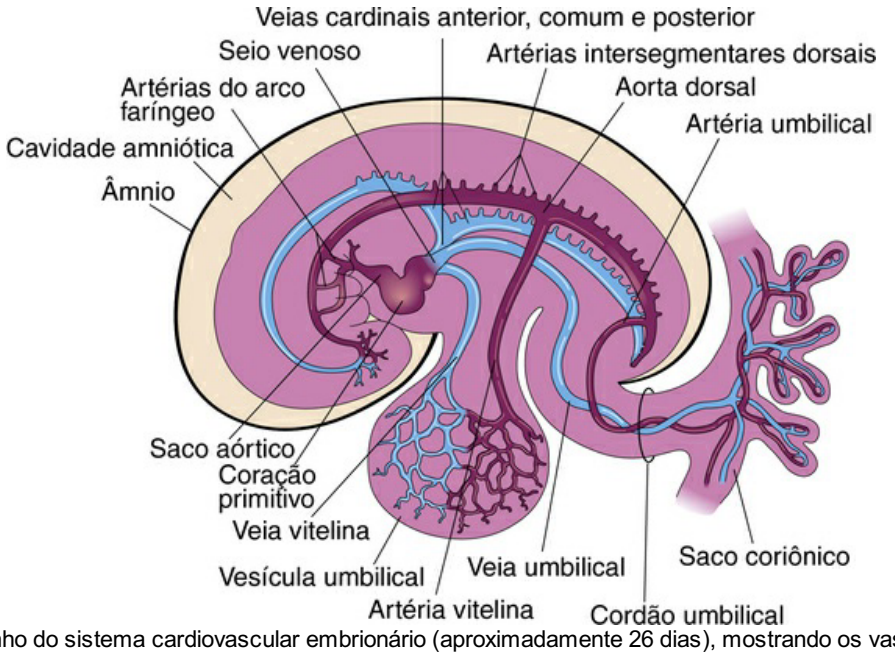


FIGURA 13-2 Desenho do sistema cardiovascular embrionário (aproximadamente 26 dias), mostrando os vasos no lado esquerdo. A veia umbilical transporta sangue rico em oxigênio e nutrientes do saco coriônico para o embrião. As artérias umbilicais transportam sangue com baixo teor de oxigênio e produtos residuais do embrião para o saco coriônico (membrana embrionária mais externa).

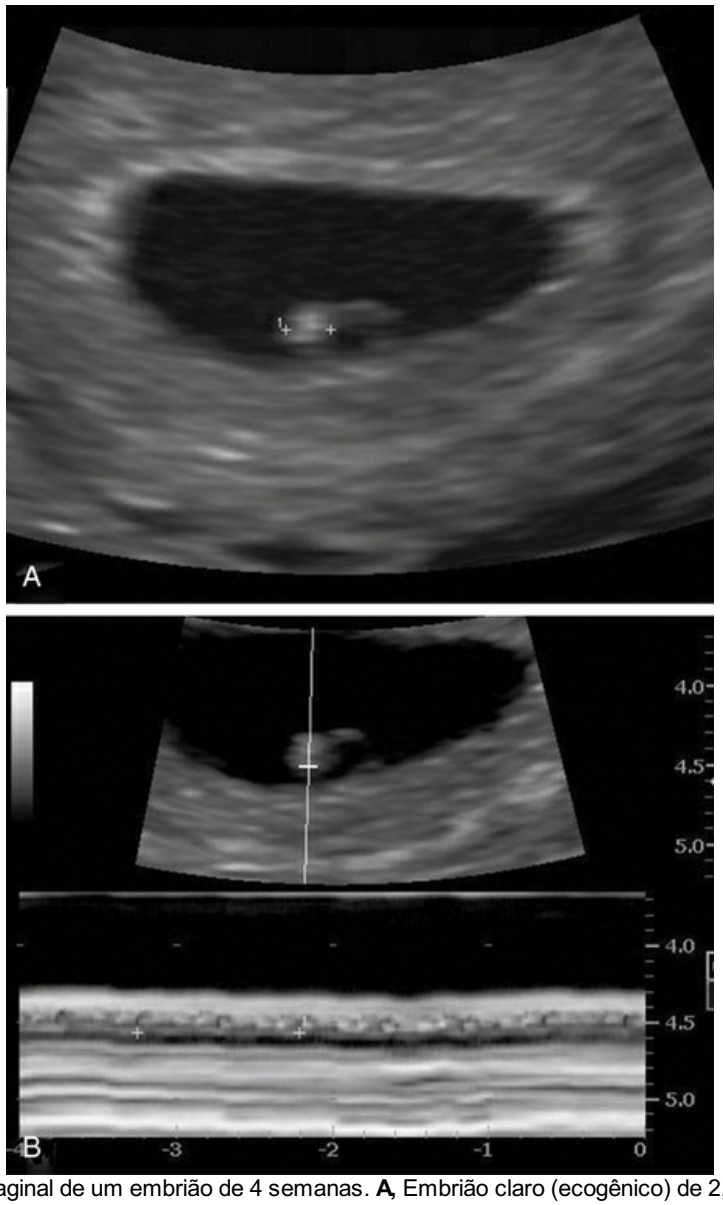


FIGURA 13-3 Exame transvaginal de um embrião de 4 semanas. **A,** Embrião claro (ecogênico) de 2,4 mm (cursores). **B,** Atividade cardíaca de 116 batimentos/min demonstradas com modo de movimento. Os cursores mostram dois batimentos.

Estudos moleculares mostram que mais de 500 genes estão envolvidos no desenvolvimento do coração de mamíferos. Muitos membros da família de genes T-box representam um papel essencial na determinação da linhagem, especificação das câmaras cardíacas, desenvolvimento de válvulas e septos, e formação do sistema condutor.

Experimentos com análise de expressão de genes e rastreamento de linhagem sugerem que as células progenitoras do mesoderma faríngeo, localizado anterior ao tubo cardíaco primitivo (**campo cardíaco anterior**), dá origem ao miocárdio ventricular e à parede miocárdica do trato de fluxo de saída. Além disso, outra onda de células progenitoras do mesoderma faríngeo (**segundo campo cardíaco**) também contribui para o rápido crescimento e alongamento do tubo cardíaco. O miocárdio do ventrículo esquerdo e do polo anterior do tubo cardíaco são derivados principalmente do segundo campo. A *expressão de Hes-1 no endoderma e mesoderma faríngeo (segundo campo cardíaco) representa um papel essencial para o desenvolvimento do trato de fluxo de saída.*

Os genes hélice-alça-hélice básicos, dHAND *e* eHAND, *são expressos nos tubos endocárdicos primitivos pareados e nos estágios avançados da morfogênese cardíaca. Os genes* MEF2C *e* Pitx-2, *que são expressos em células precursoras cardiogênicas emergem da linha primitiva antes da formação dos tubos cardíacos (mediados por Wnt-3a), também parecem ser reguladores essenciais no desenvolvimento cardíaco inicial.*

Desenvolvimento de Veias Associadas ao Coração Embrionário

Três veias pareadas drenam para o coração primitivo do embrião de 4 semanas (Fig. 13-2):

- **Veias vitelinas** retornam o sangue pobre em oxigênio da vesícula umbilical.

- **Veias umbilicais** transportam o sangue bem oxigenado do saco coriônico.
- **Veias cardinais comuns** retornam o sangue pobre em oxigênio do corpo do embrião para o coração.

As **veias vitelinas** acompanham o ducto onfaloentérico para dentro do embrião. Esse ducto é o tubo estreito conectando a vesícula umbilical com o intestino médio (Fig. 11-1). Após a passagem através do septo transverso, que fornece um caminho para os vasos sanguíneos, as veias vitelinas entram na extremidade venosa do coração, o **seio venoso** (Fig. 13-4*A*, e também Fig. 13-2). A veia vitelina esquerda regride, e a veia vitelina direita forma a maior parte do **sistema porta hepático** (Fig. 13-5*B* e *C*), assim como uma porção da veia cava inferior (VCI). Conforme o **fígado primitivo** cresce no septo transverso, os **cordões hepáticos** sofrem anastomose ao redor dos espaços preexistentes revestidos por endotélio. Esses espaços, o início dos **sinusoides hepáticos**, posteriormente se conectam às veias vitelinas.

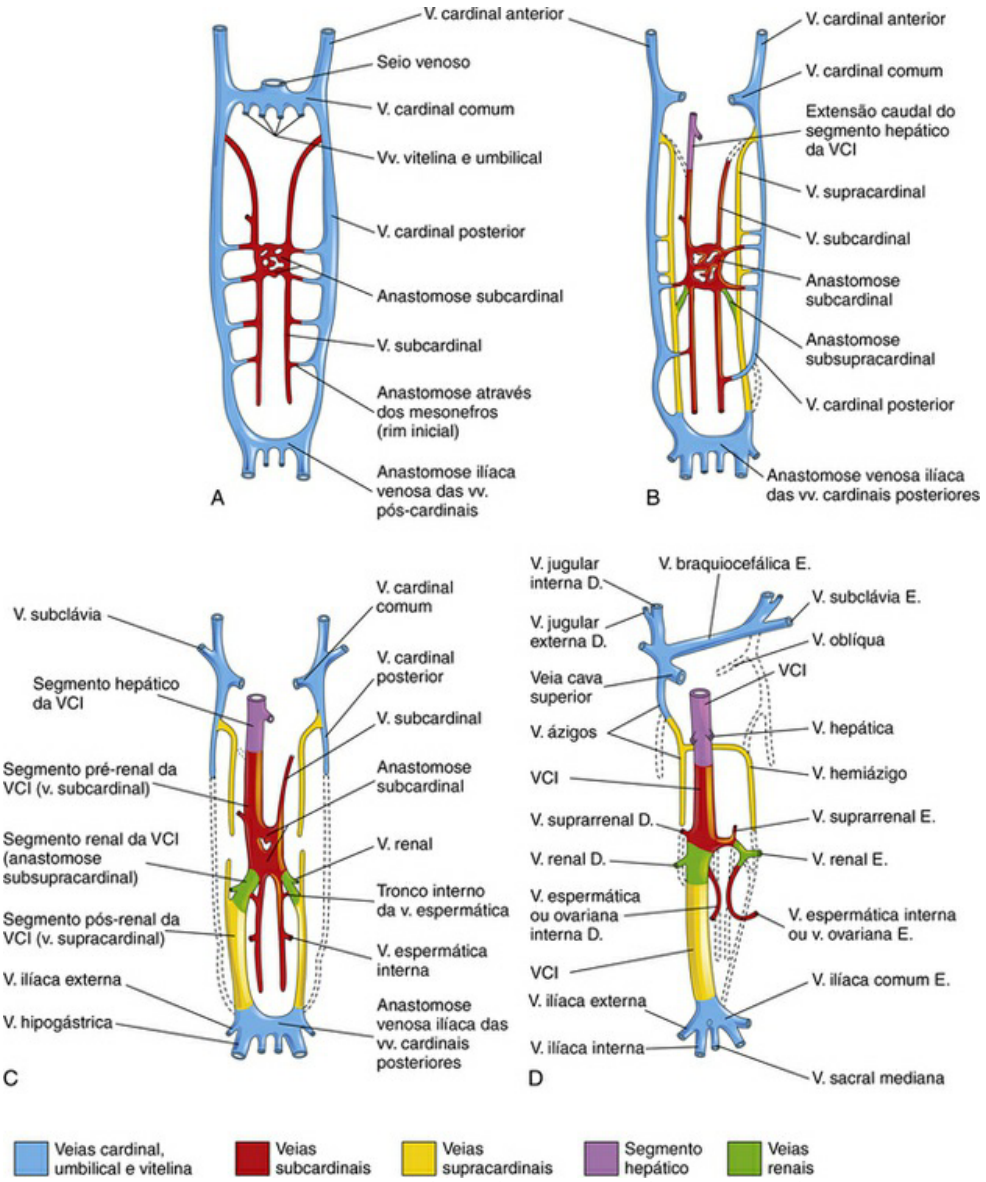


FIGURA 13-4 Esquemas das veias primitivas dos corpos (tronco) de embriões (vistas ventrais). Inicialmente, três sistemas de veias estão presentes: as veias umbilicais do córion, as veias vitelinas da vesícula umbilical e veias cardinais dos corpos do embriões. A seguir as veias subcardinais aparecem, e finalmente as veias supracardinais se desenvolvem. **A,** Com 6 semanas. **B,** Com 7 semanas. **C,** Com 8 semanas. **D,** Adulto. Este desenho ilustra as transformações que produzem o padrão venoso adulto. *D*, direita; *E*, esquerda; *v.*, veia; *VCI*, veia cava inferior; *vv*., veias. (Modificado de Arey LB: *Developmental anatomy*, revised ed 7, Philadelphia, 1974, Saunders.)

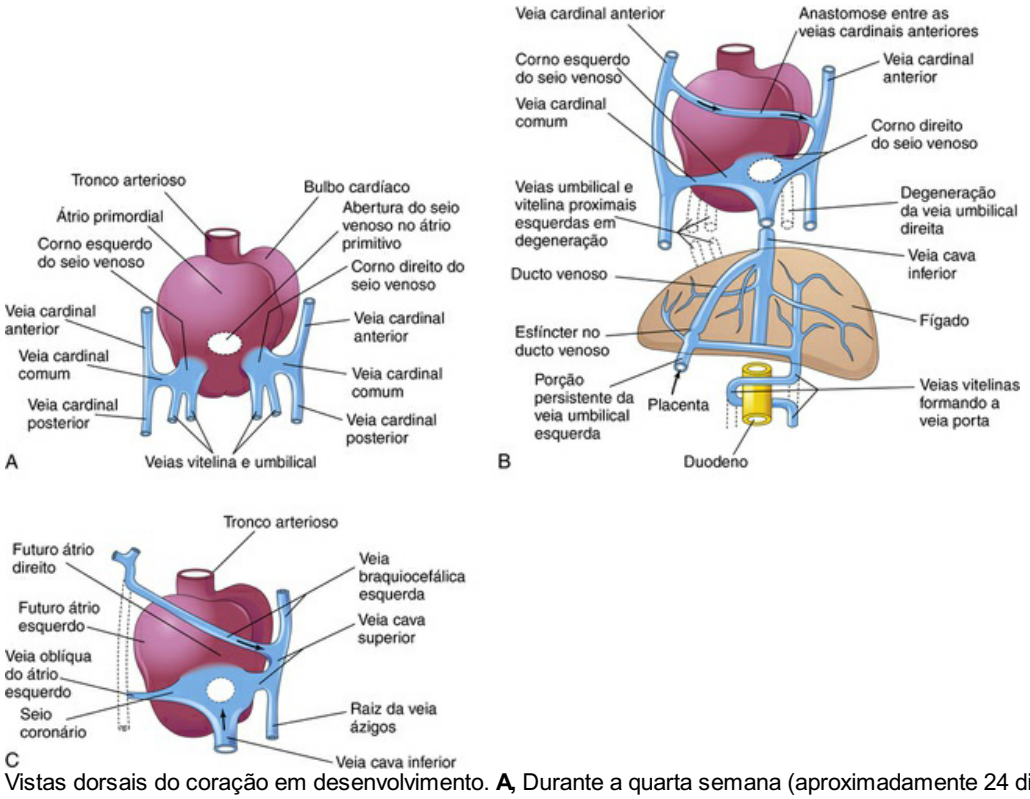


FIGURA 13-5 Vistas dorsais do coração em desenvolvimento. **A,** Durante a quarta semana (aproximadamente 24 dias), mostrando o átrio primitivo e o seio venoso, e as veias que drenam para ele. **B,** Com 7 semanas, mostrando o corno do seio direito aumentado e a circulação venosa através do fígado. Os órgãos estão desenhados fora de escala. **C,** Com 8 semanas, indicando as derivações adultas das veias cardinais apresentadas em **A** e **B**.

As **veias umbilicais** correm de cada lado do fígado e transportam sangue bem oxigenado da placenta para o seio venoso (Fig. 13-2). Conforme o fígado se desenvolve, as veias umbilicais perdem suas conexões com o coração e se esvaziam no fígado. A veia umbilical direita desaparece durante a sétima semana, deixando a veia umbilical esquerda como o único vaso transportando o sangue bem oxigenado da placenta para o embrião.

A transformação das veias umbilicais pode ser resumida da seguinte forma (Fig. 13-5):

- A veia umbilical direita e a parte cranial da veia umbilical esquerda, entre o fígado e o seio venoso, degeneram.
- A parte caudal persistente da veia umbilical esquerda se torna a **veia umbilical**, que transporta todo o sangue da placenta para o embrião.
- Um grande desvio venoso, o **ducto venoso**, se desenvolve dentro do fígado (Fig. 13-5*B*) e conecta a veia umbilical com a VCI. O ducto venoso forma um desvio através do fígado, permitindo que a maioria do sangue da placenta passe diretamente para o coração, sem passar pela rede de capilares do fígado.

As **veias cardinais** constituem o principal sistema de drenagem venosa do embrião (Fig. 13-2 e 13-4*A*). As **veias cardinais anterior e posterior**, as primeiras veias a se desenvolverem, drenam as porções cranial e caudal do embrião, respectivamente. Elas unem-se às **veias cardinais comuns**, que entram no seio venoso (Fig. 13-2). Durante a oitava semana, as **veias cardinais anteriores** são conectadas por anastomose (Fig. 13-5*A* e *B*), o que desvia o sangue da veia cardinal anterior esquerda para a direita. Esse desvio anastomótico se torna a **veia braquiocefálica esquerda** quando a porção caudal da veia cardinal anterior esquerda se degenera (Fig. 13-4*D* e 13-5*C*). A **veia cava superior** (**VCS**) se forma a partir da veia cardinal anterior direita e da veia cardinal comum direita.

As **veias cardinais posteriores** desenvolvem-se, primeiramente, como vasos dos **mesonefros** (rins provisórios), e a maioria desaparece com esses rins transitórios (Capítulo 12, Fig. 12-5*F*). Os únicos derivados adultos dessas veias são a raiz da veia ázigo e as veias ilíacas comuns (Fig. 13-4*D*). As veias subcardinal e supracardinal gradualmente se desenvolvem, substituem e complementam as veias cardinais posteriores (Fig. 13-4*A*-*D*).

As **veias subcardinais** aparecem primeiro (Fig. 13-4*A*). Elas estão conectadas uma a outra através da **anastomose subcardinal,** e com as veias cardinais posteriores através dos sinusoides mesonéfricos. As veias subcardinais formam o tronco da veia renal esquerda, as veias suprarrenais, as veias gonadais (testicular e ovariana) e um segmento da VCI (Fig. 13-4*D*). As veias subcardinais se interrompem na região dos rins (Fig. 13-

4*C*). Cranial a essa região, elas são unidas por uma anastomose que no adulto é representada pelas **veias ázigo** e **hemiázigo** (Fig. 13-4*D* e 13-5*C*). Caudal aos rins, a veia supracardinal esquerda se degenera; entretanto, a veia supracardinal direita se torna a porção inferior da VCI (Fig. 13-4*D*).

Desenvolvimento da Veia Cava Inferior

A **VCI** se forma durante uma série de alterações nas veias primitivas do tronco do corpo, que ocorre quando o sangue, retornando da porção caudal do embrião, é deslocado do lado esquerdo para o lado direito do corpo. A VCI é composta de quatro segmentos principais (Fig. 13-4*C*):

- Um *segmento hepático*, derivado da veia hepática (porção proximal da veia vitelina direita) e sinusoides hepáticos.
- Um *segmento pré-renal*, derivado da veia subcardinal direita.
- Um *segmento renal*, derivado da anastomose subcardinal-supracardinal.
- Um *segmento pós-renal*, derivado da veia supracardinal direita.

Anomalias da veia cava

Devido às muitas transformações que ocorrem durante a formação da VCS e VCI, podem ocorrer variações em suas formas adultas. A anomalia mais comum da VCI é pela interrupção de seu curso abdominal; como resultado, o sangue drena dos membros inferiores, abdome e pélvis para o coração através do sistema de veias ázigos.

Veia Cava Superior Dupla

A persistência da veia cardinal anterior esquerda resulta na **persistência da VCS esquerda**; consequentemente, existem duas veias cavas superiores (Fig. 13-6). A anastomose, que geralmente forma a veia braquiocefálica esquerda, é pequena ou ausente. A VCS esquerda anormal, derivada das veias cardinal anterior esquerda e cardinal comum, se abre no átrio direito através do seio coronário.

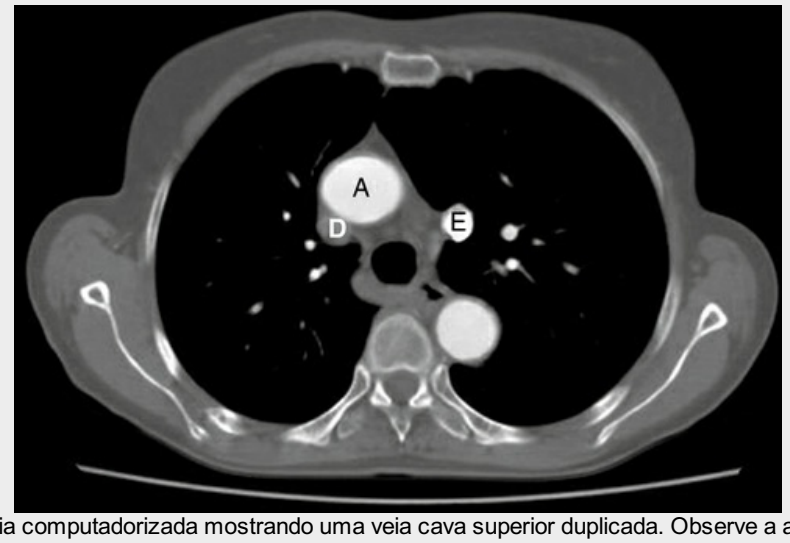


FIGURA 13-6 Tomografia computadorizada mostrando uma veia cava superior duplicada. Observe a aorta (A), a veia cava superior direita (D, não opacas*)* e a veia cava superior esquerda (E, com contraste a partir de injeção no braço esquerdo).

Veia Cava Superior Esquerda

A veia cardinal anterior esquerda e a veia cardinal comum podem formar a VCS esquerda, e a veia cardinal anterior direita e a veia cardinal comum, que geralmente formam a VCS, degeneram-se. Como resultado, o sangue do lado direito é transportado pela veia braquiocefálica à VCS esquerda anormal, que se esvazia no seio coronário.

Ausência do Segmento Hepático da Veia Cava Inferior

Ocasionalmente, o segmento hepático da VCI falha em sua formação. Como resultado, o sangue das partes inferiores do corpo drena para o átrio direito através das veias ázigos e hemiázigos. As veias hepáticas se abrem separadamente no átrio direito.

Veia Cava Inferior Dupla

Em casos incomuns, a VCI inferior é representada por dois vasos para as veias renais; geralmente, o esquerdo é muito menor. Essa condição provavelmente resulta da falha de desenvolvimento de uma anastomose entre as veias do tronco (Fig. 13-4*B*). Como resultado, a porção inferior da veia supracardinal esquerda persiste como uma segunda VCI.

Artérias dos Arcos Faríngeos e Outros Ramos da Aorta Dorsal

Como os arcos faríngeos se formam durante a quarta e a quinta semanas, eles são abastecidos pelas artérias, as **artérias dos arcos faríngeos**, que surgem do **saco aórtico** e terminam na **aorta dorsal** (Fig. 13-2). Células da crista neural se separam em camadas do tubo neural e contribuem para a formação do trato de saída do coração e para as artérias do arco faríngeo. Inicialmente, as aortas dorsais pareadas correm através de todo o comprimento do embrião. Posteriormente, as porções caudais das aortas se fundem para formar uma única aorta torácica/abdominal inferior. Do restante da aorta dorsal pareada, a direita regride e a esquerda se torna a aorta primitiva.

Artérias Intersegmentares

Trinta ou mais ramos da aorta dorsal, as **artérias intersegmentares**, passam entre e transportam sangue para os somitos e seus derivados (Fig. 13-2). Essas artérias no pescoço se unem para formar uma artéria longitudinal de cada lado, a **artéria vertebral**. A maioria das conexões originais das artérias à aorta dorsal desaparece.

No tórax, as artérias intersegmentares persistem como **artérias intercostais**. A maioria das artérias intersegmentares no abdome se torna **artérias lombares**; entretanto, o quinto par das artérias intersegmentares lombares permanece como **artérias ilíacas comuns**. Na região sacral, as artérias intersegmentares formam as **artérias sacrais laterais**.

Destino das Artérias Vitelinas e Umbilicais

Os ramos ventrais não pareados da **aorta dorsal** abastecem a vesícula umbilical, a alantoide e o córion (Fig. 13-2). As **artérias vitelinas** passam para a vesícula umbilical e depois para o intestino primitivo, que se forma a partir da porção incorporada da vesícula umbilical. Somente três derivados da artéria vitelina permanecem: o tronco arterial celíaco para o intestino anterior, a artéria mesentérica superior para o intestino médio e a artéria mesentérica inferior para o intestino posterior.

As **artérias umbilicais** pareadas passam através do *pedículo de conexão* (cordão umbilical primitivo) e se tornam contínuas com vasos no **córion**, a porção embrionária da placenta (Capítulo 7, Fig. 7-5). As artérias umbilicais transportam sangue pobre em oxigênio para a placenta (Fig. 13-2). As porções proximais dessas artérias se tornam as **artérias ilíacas internas** e **as artérias vesicais superiores**. As porções distais das artérias umbilicais se modificam e formam os **ligamentos umbilicais médios**.

Desenvolvimento final do coração

A camada externa do tubo cardíaco embrionário, o **miocárdio** primitivo, é formada pelo mesoderma esplâncnico ao redor da cavidade pericárdica (precursores cardíacos do campo cardíaco anterior, ou segundo; Figs. 13-7*A* e *B* e 13-8*B*). Nesse estágio, o coração em desenvolvimento é composto por um tubo endotelial fino, separado de um miocárdio espesso por uma matriz gelatinosa de tecido conjuntivo, a geleia cardíaca (Fig. 13-8*C* e *D*).

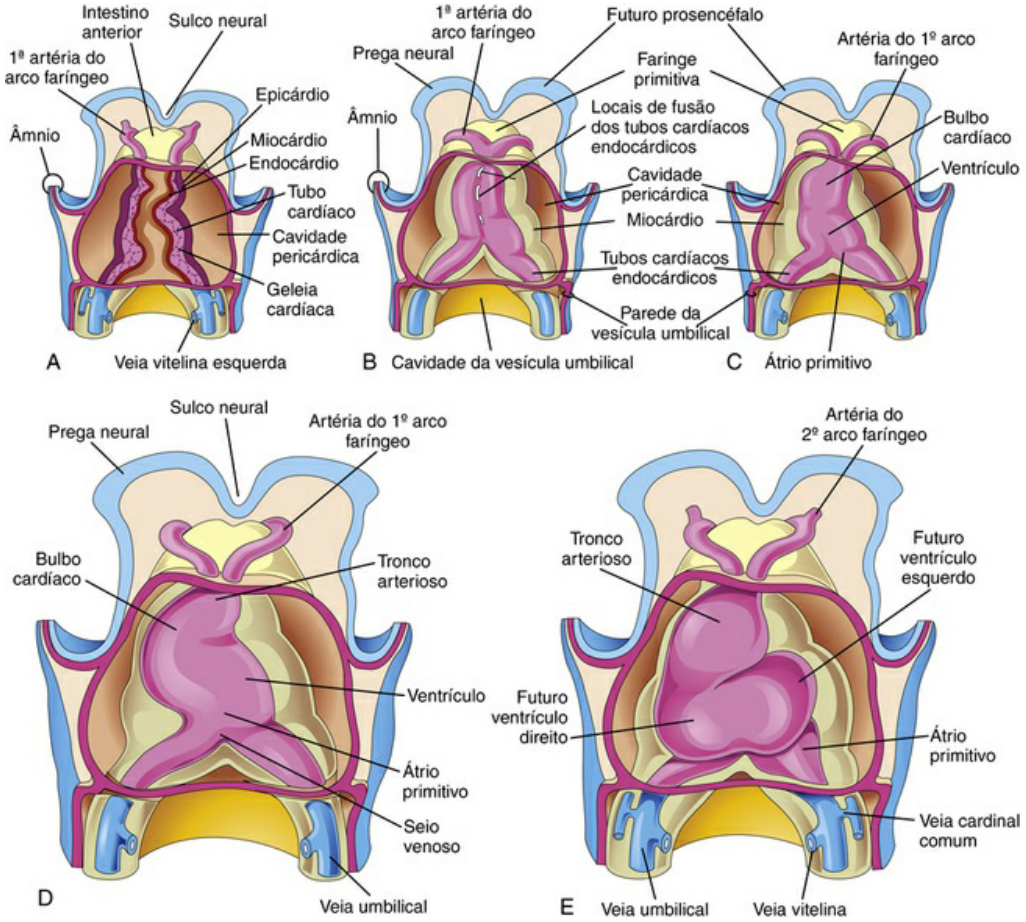


FIGURA 13-7 Desenhos mostrando a fusão dos tubos cardíacos e dobramento do coração tubular. **A-C,** Vistas ventrais do coração em desenvolvimento e região pericárdica (22 a 35 dias). A parede pericárdica ventral foi removida para mostrar o miocárdio em desenvolvimento e a fusão dos dois tubos cardíacos para formar um coração tubular. O endotélio do tubo cardíaco forma o endocárdio do coração. **D** e **E,** Conforme o coração tubular retilíneo se alonga, ele se inclina e sofre uma volta, que forma uma alça em D (D, destro; à direita) que produz um coração em forma de S.

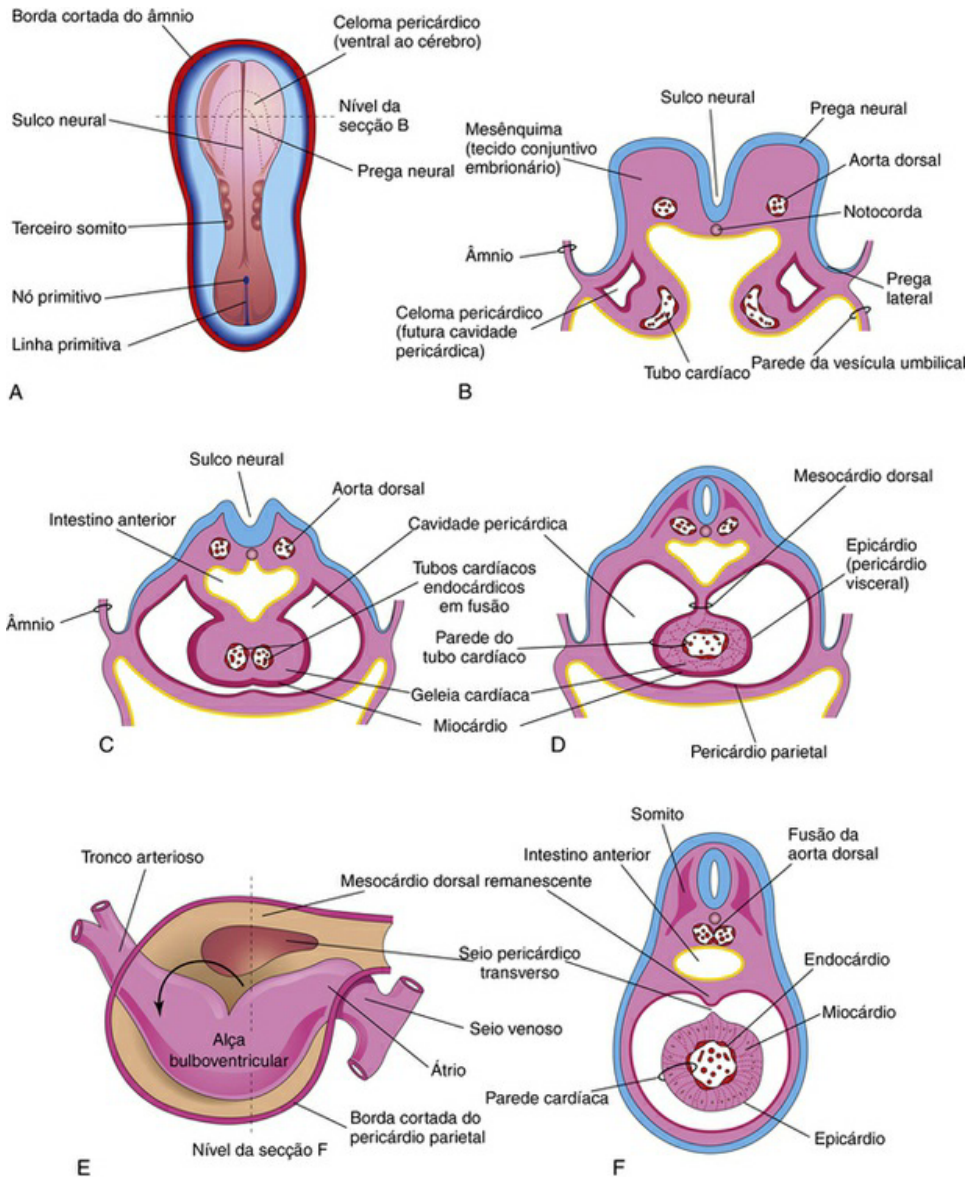


FIGURA 13-8 **A,** Vista dorsal de um embrião (aproximadamente 20 dias). **B,** Secção transversal esquemática da região cardíaca do embrião ilustrada em **A** mostrando dois tubos cardíacos e as dobras laterais do corpo. **C,** Secção transversal de um embrião ligeiramente mais velho mostrando a formação da cavidade pericárdica e a fusão dos tubos cardíacos. **D,** Secção semelhante (aproximadamente 22 dias) mostrando o coração tubular suspenso pelo mesocárdio dorsal. **E,** Desenho esquemático do coração (aproximadamente 28 dias) mostrando a degeneração da parte central do mesocárdio dorsal e a formação do seio pericárdico transverso. A *seta* mostra a inclinação do coração primitivo. O coração tubular agora possui uma alça em D (D, destro; à direita). **F,** Secção transversal do embrião no nível visualizado em **E** mostrando as camadas da parede cardíaca.

O **tubo endotelial** se torna o revestimento endotelial interno do coração, ou **endocárdio**, e o miocárdio primitivo se torna a parede muscular do coração, ou **miocárdio**. O pericárdio visceral, ou epicárdio, é derivado de células mesoteliais que surgem da superfície externa do **seio venoso** e se espalham sobre o miocárdio (Fig. 13-7*D* e *F*).

Conforme ocorre o dobramento da região da cabeça, o coração e a cavidade pericárdica se tornam ventrais ao intestino anterior e caudais à **membrana bucofaríngea** (Fig. 13-9*A*-*C*). Simultaneamente, o coração tubular se alonga e desenvolve dilatações e constrições alternadas (Fig. 13-7*C*-*E*): o **bulbo cardíaco** (composto do *tronco arterioso, do cone arterioso* e *do cone cardíaco*), ventrículo, átrio e **seio venoso**. O crescimento do tubo cardíaco é resultado da adição de células, cardiomiócitos, diferenciando-se do mesoderma da parede dorsal do pericárdio. Células progenitoras adicionadas aos polos rostral e caudal do tubo cardíaco formam um conjunto de células mesodérmicas proliferativas localizadas na parede dorsal da cavidade pericárdica e dos arcos faríngeos.

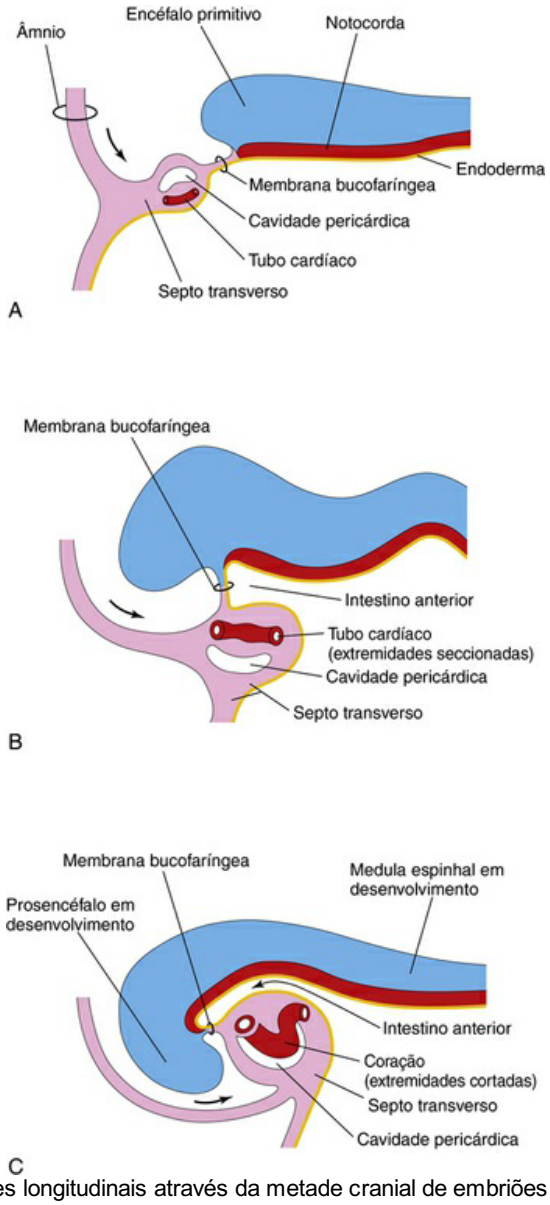


FIGURA 13-9 Ilustrações das secções longitudinais através da metade cranial de embriões durante a quarta semana, mostrando o efeito da dobra da cabeça *(setas)* na posição do coração e outras estruturas. **A** e **B,** Conforme o dobramento da cabeça se desenvolve, o coração tubular e a cavidade pericárdica se movem ventralmente ao intestino anterior e caudalmente à membrana bucofaríngea. **C,** Observe que as posições da cavidade pericárdica e do septo transverso se inverteram em relação um ao outro. O septo transverso agora se localiza posteriormente à cavidade pericárdica, onde ele irá formar o tendão central do diafragma.

O **tronco arterioso** está cranialmente contínuo ao saco aórtico, do qual surgem as artérias dos arcos faríngeos (Fig. 13-10*A*). Células progenitoras do **segundo campo cardíaco** contribuem para a formação das extremidades arterial e venosa do coração em desenvolvimento. O **seio venoso** recebe as veias umbilical, vitelina e cardinal comum do córion, vesícula umbilical e embrião, respectivamente (Fig. 13-10*B*). As extremidades arterial e venosa do coração estão fixadas pelos arcos faríngeos e pelo septo transverso, respectivamente. Antes da formação do tubo cardíaco, o fator de transcrição homeobox (Pitx2c) é expresso no campo cardíaco esquerdo em formação e tem um papel importante no padrão esquerda-direita do tubo cardíaco durante a formação da alça cardíaca. O coração tubular sofre um giro destro (mão direita) aproximadamente nos dias 23 a 28, formando uma alça D em forma de U (**alça bulboventricular**) que resulta em um coração com seu ápice voltado para a esquerda (Figs. 13-7*D* e *E* e 13-8*E*).

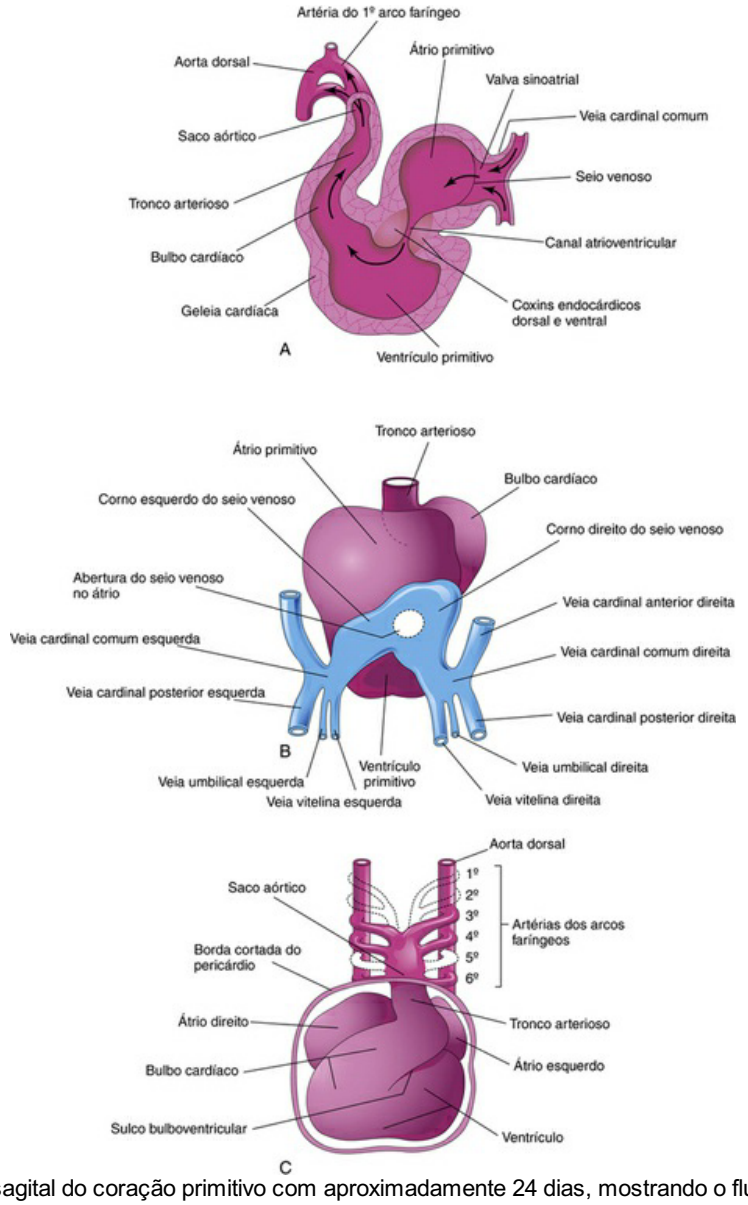


FIGURA 13-10 **A,** Secção sagital do coração primitivo com aproximadamente 24 dias, mostrando o fluxo sanguíneo através dele *(setas)*. **B,** Vista dorsal do coração com aproximadamente 26 dias mostrando os cornos do seio venoso e a localização dorsal do átrio primitivo. **C,** Vista ventral do coração e das artérias do arco faríngeo com aproximadamente 35 dias. A parede ventral do saco pericárdico foi removida para mostrar o coração na cavidade pericárdica.

A(s) molécula(s) sinalizadora(s) e mecanismos celulares responsáveis pela dobramento cardíaco são complexos e envolvem vias incluindo as BMP, Notch, Wnt e SHH; todos são necessários na remodelação do tubo cardíaco. Conforme o coração primitivo se inclina, o átrio e o seio venoso ficam dorsal ao tronco arterioso, bulbo cardíaco e ventrículo (Fig. 13-10*B* e *C*). Nesse estágio, o seio venoso desenvolveu expansões laterais, **cornos dos seios** direito e esquerdo (Fig. 13-5*A*).

Conforme o coração se alonga e se inclina, ele gradualmente se invagina na cavidade pericárdica (Figs. 13-7*B-D* e 13-8*C* e *D*). Inicialmente o coração está suspenso da parede dorsal por um mesentério (camada dupla de peritônio), o mesocárdio dorsal. A porção central do mesentério logo se degenera, formando uma comunicação, o **seio pericárdico transverso**, entre os lados direito e esquerdo da cavidade pericárdica (Fig. 13-8*E* e *F*). Agora o coração está aderido somente às suas extremidades cranial e caudal.

Circulação através do Coração Primitivo

As contrações iniciais do coração são de origem miogênica (com seu início no músculo). As camadas musculares do trato de fluxo do átrio e ventrículo são contínuas, e as contrações ocorrem como ondas peristálticas que começam no seio venoso. Inicialmente, a circulação através do coração primitivo é do tipo fluxo e refluxo; entretanto, ao final da quarta semana, contrações coordenadas do coração resultam em um fluxo unidirecional. O sangue entra no **seio venoso** (Fig. 13-10*A* e *B*) de:

- Embrião através das veias cardinais comuns.

- Placenta em desenvolvimento através das veias umbilicais.
- Vesícula umbilical através das veias vitelinas.

O sangue do seio venoso entra no **átrio primitivo**; seu fluxo é controlado por válvulas sinoatriais (SA) (Fig. 13-11*A* a *D*). O sangue então passa através do **canal atrioventricular** (**AV**) para o ventrículo primitivo. Quando o ventrículo contrai, o sangue é bombeado através do **bulbo cardíaco** e **do tronco arterioso** para o **saco aórtico**, do qual é distribuído para as artérias do arco faríngeo no arco faríngeo (Fig. 13-10*C*). O sangue então passa para a **aorta dorsal** para distribuição ao embrião, vesícula umbilical e placenta (Fig. 13-2).

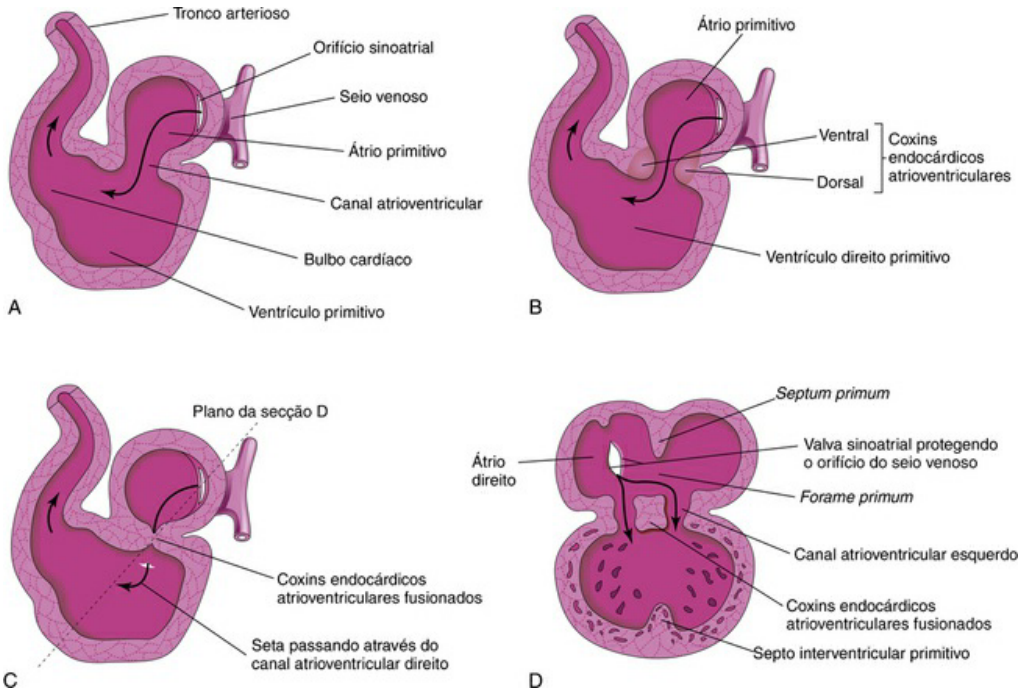


FIGURA 13-11 **A** e **B,** Secções sagitais do coração durante a quarta e a quinta semanas ilustrando o fluxo sanguíneo através do coração, e a divisão do canal atrioventricular. As *setas* estão passando através do orifício sinoatrial. **C,** Fusão dos coxins endocárdicos atrioventriculares. **D,** Secção coronal do coração no plano apresentado em **C**. Observe que o *septum primum* e o septo interventricular começaram a se desenvolver.

Septação do Coração Primitivo

A divisão do canal AV, átrio primitivo, ventrículo e trato de saída começa durante o meio da quarta semana. A divisão está completa essencialmente ao final da oitava semana. Embora descritos separadamente, esses processos ocorrem simultaneamente.

Divisão do Canal Atrioventricular

Ao final da quarta semana, se formam os **coxins endocárdicos AV** nas paredes dorsal e ventral do canal AV (Fig. 13-11*A* e *B*). Os coxins endocárdicos AV se desenvolvem de uma matriz extracelular especializada (**geleia cardíaca**), assim como de células da crista neural (Fig. 13-8*C* e *D*). Conforme essas massas de tecido são invadidas por células mesenquimais durante a quinta semana, os coxins endocárdicos AV se aproximam e fundem-se, dividindo o canal AV em **canais direito** e **esquerdo** (Fig. 13-11*C* e *D*). Esses canais separam parcialmente o átrio primitivo do ventrículo primitivo, e os coxins endocárdicos funcionam como **valvas AV**. As valvas septais são derivadas dos coxins endocárdicos superior e inferior fundidos. As válvulas murais (camadas finas, chatas da parede) são de origem mesênquimal.

Após **sinais indutores** vindos do miocárdio do canal AV, um segmento de células endocárdicas internas sofre uma **transformação epitelial-mesenquimal**, e as células resultantes então invadem a matriz extracelular. Os coxins AV transformados contribuem para a formação das valvas e do septo membranoso do coração.

O fator de crescimento transformador β (TGF-β_1 e TGF-β_2), proteínas morfogenéticas ósseas (BMP-2A e BMP-4), a proteína dedo de zinco Slug e uma quinase semelhante ao receptor de ativina (ChALK2) têm sido descritos como envolvidos na transformação epitelial-mesenquimal e formação dos coxins endocárdicos.

Septação do Átrio Primitivo

Iniciando ao final da quarta semana, o átrio primitivo é dividido em átrio direito e esquerdo pela formação de, e subsequente modificação e fusão, dois septos: *septum primum* e *septum secundum* (Figs. 13-12 e 13-13).

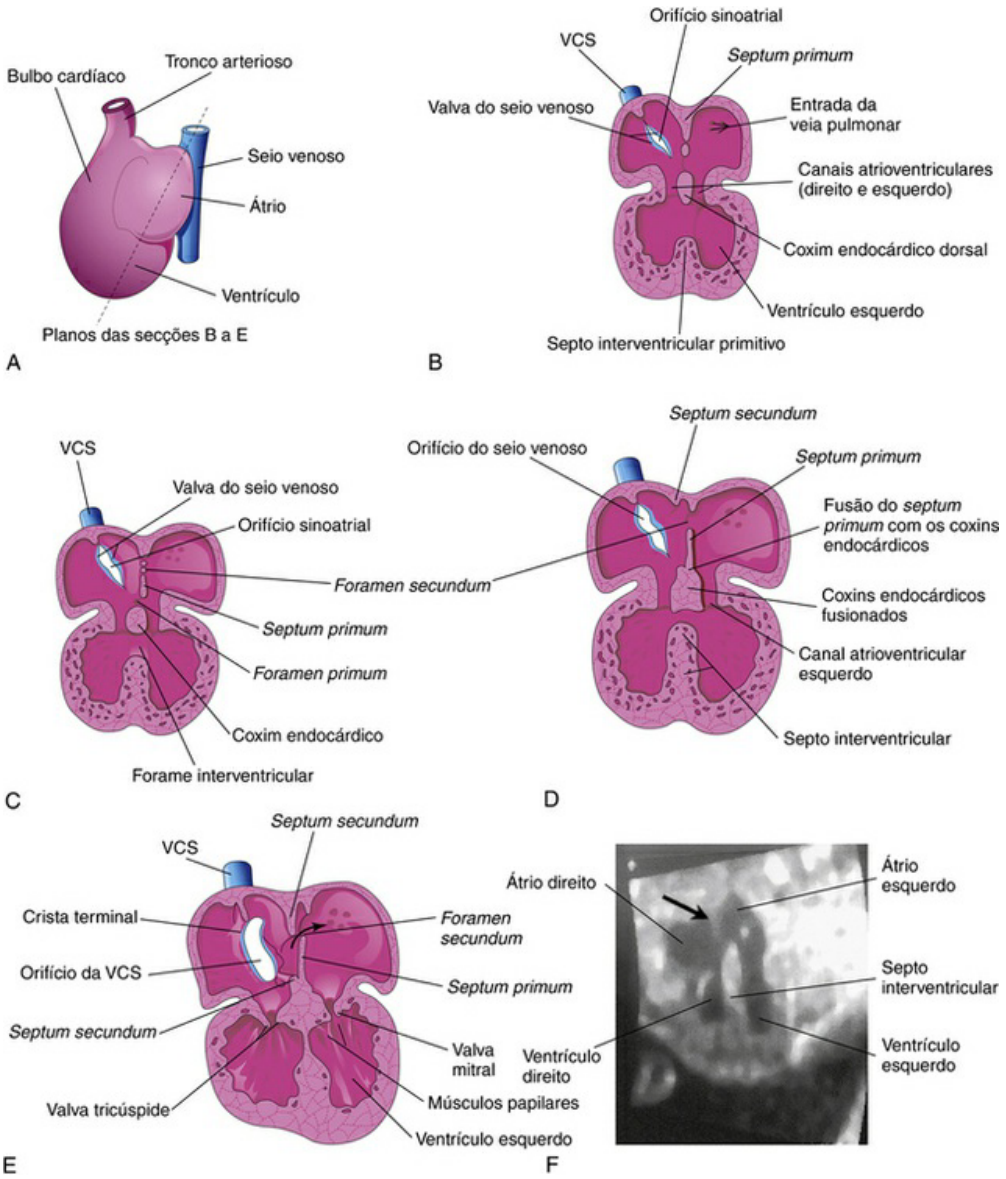
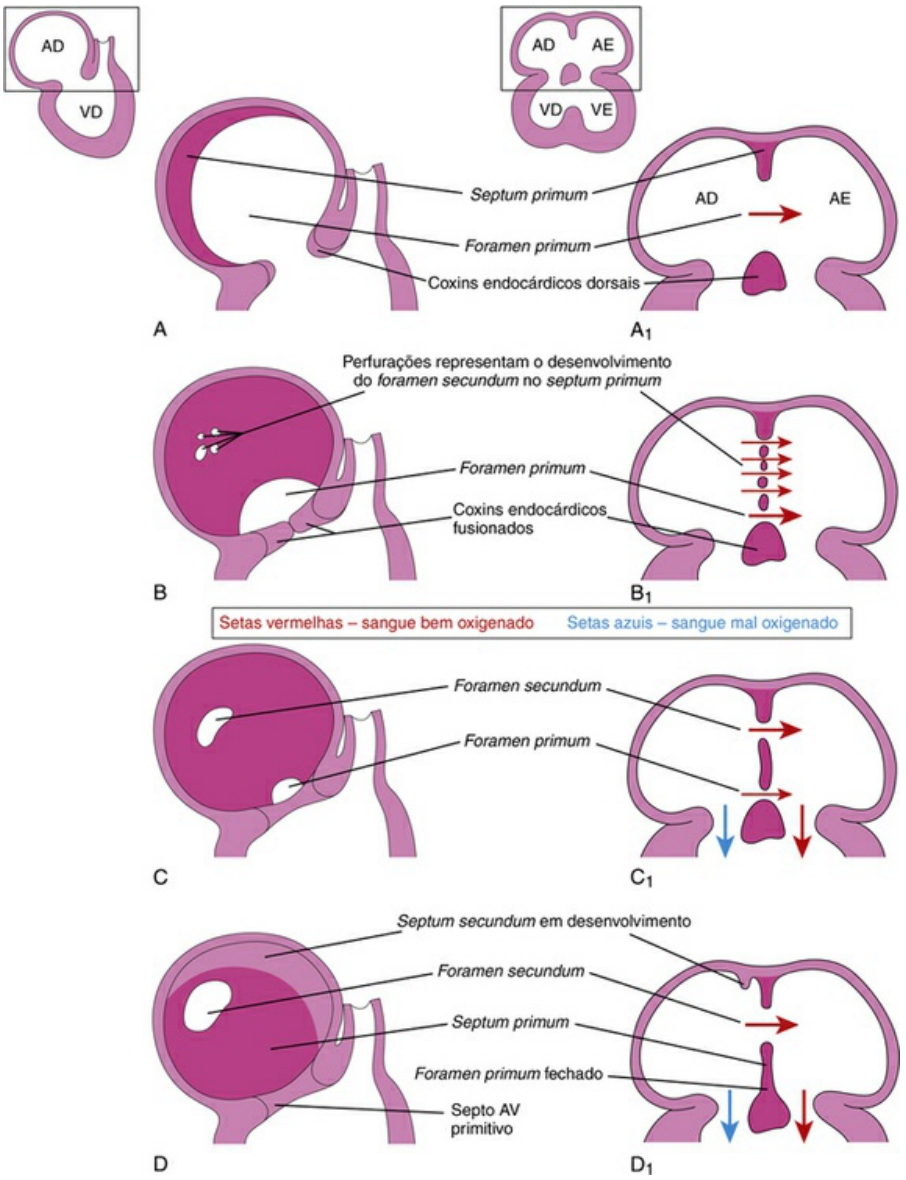


FIGURA 13-12 Desenhos do coração mostrando a divisão de canal atrioventricular, átrio primitivo e ventrículo. **A,** Esquema mostrando o plano das secções **B-E. B,** Secção frontal do coração durante a quarta semana (aproximadamente 28 dias) mostrando a aparição inicial de *septum primum*, septo interventricular e coxins endocárdicos atrioventriculares dorsais. **C,** Secção frontal do coração (aproximadamente 32 dias) mostrando perfurações na parte dorsal do *septum primum*. **D,** Secção do coração (aproximadamente 35 dias) mostrando o *foramen secundum*. **E,** Secção do coração (com aproximadamente 8 semanas) mostrando o coração após este ser dividido em quatro câmaras. A *seta* indica o fluxo de sangue bem oxigenado a partir do átrio direito para o esquerdo. **F,** Sonograma de um feto no segundo trimestre mostrando as quatro câmaras do coração. Observe o *septum secundum (setas)*. *VCS*, Veia cava superior.


AD
VD
AD
AE
VD
VE
Septum primum
Foramen primum
Coxins endocárdicos dorsais
AD
AE
A
A1
Perfurações representam o desenvolvimento do foramen secundum no septum primum
Foramen primum
Coxins endocárdicos fusionados
B
B1
Setas vermelhas – sangue bem oxigenado
Setas azuis – sangue mal oxigenado
Foramen secundum
Foramen primum
C
C1
Septum secundum em desenvolvimento
Foramen secundum
Septum primum
Foramen primum fechado
Septo AV primitivo
D
D1

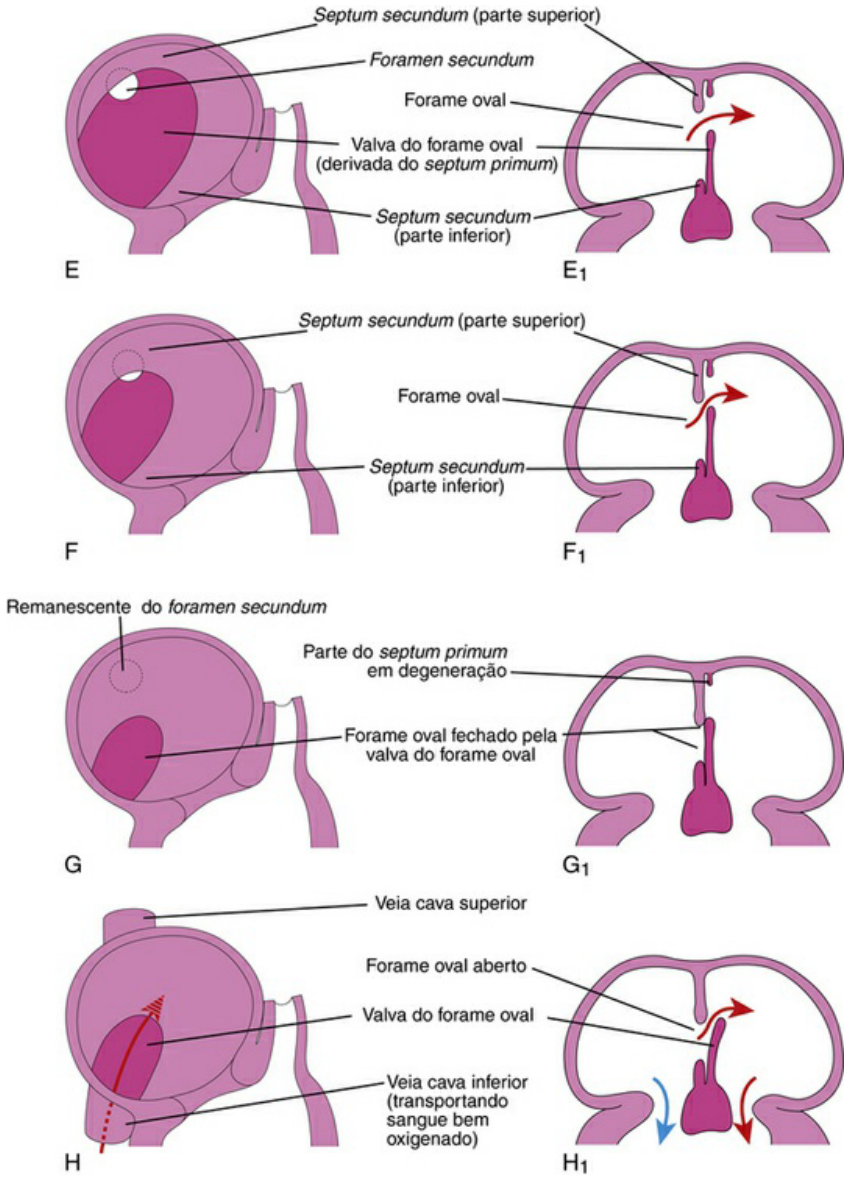


FIGURA 13-13 Esquemas ilustrando os estágios progressivos na divisão do átrio primitivo. **A-H,** Esquemas do septo interatrial em desenvolvimento visto do lado direito. **A_1-H_1** são secções coronais do septo interatrial em desenvolvimento. Observe que conforme o *septum secundum* cresce, ele sobrepõe a abertura do *septum primum*, o *foramen secundum*. Observe a valva do forame oval em **G_1** e **H_1**. Quando a pressão no átrio direito *(AD)* excede aquela no átrio esquerdo *(AE)*, o sangue passa do lado direito para o esquerdo do coração. Quando a pressão está igual ou maior no átrio esquerdo, a valva fecha o forame oval (**G_1**). *AV*, Atrioventricular; *VD*, ventrículo direito; *VE*, ventrículo esquerdo.

O **septum primum**, uma fina membrana em forma crescente, cresce em direção aos coxins endocárdicos que estão se fundindo, a partir do assoalho do **átrio primitivo**, dividindo parcialmente o átrio comum em metades direita e esquerda. Conforme a musculatura semelhante a uma cortina do *septum primum* cresce, uma grande abertura, ou **foramen primum**, está localizado entre suas margens crescentes livres e os coxins endocárdicos (Figs. 13-12*C* e 13-13*A-C*). Esse forame (perfuração) serve como um desvio, possibilitando o sangue oxigenado passar do átrio direito para o esquerdo. O forame se torna progressivamente menor e desaparece conforme a dobra mesenquimal do *septum primum* se funde com os coxins endocárdicos AV fusionados, para formar o **septo AV primitivo** (Fig. 13-13*D* e D_1). *Estudos moleculares revelaram que uma população distinta de células progenitoras extracardíacas do segundo campo cardíaco migram através do mesocárdio dorsal para completar o septo lateral; a sinalização Shh tem um papel crítico nesse processo.*

Antes do *foramen primum* desaparecer, perfurações produzidas por **apoptose** (morte celular programada) aparecem na parte central do *septum primum*. Conforme o septo se funde com os coxins endocárdicos fusionados, essas perfurações se unem para formar outra abertura no *septum primum*, o **forame secundum**. Simultaneamente, a margem livre do *septum primum* se funde com o lado esquerdo dos coxins endocárdicos fusionados, obstruindo o *foramen primum* (Fig. 13-12*D* e 13-13*D*). O *foramen secundum* garante o desvio continuado do sangue oxigenado do átrio direito para o esquerdo.

O **septum secundum**, uma dobra muscular espessa crescente, cresce a partir da parede muscular ventrocranial do átrio direito, imediatamente adjacente ao *septum primum* (Fig. 13-13D_1). Conforme esse septo espesso cresce durante a quinta e a sexta semanas, ele geralmente sobrepõe o *foramen secundum* no *septum primum* (Fig. 13-13*E*). O *septum secundum* forma uma divisão incompleta entre o átrio; consequentemente, se forma um **forame oval**. A porção cranial do *septum primum*, inicialmente aderido ao assoalho do átrio esquerdo, desaparece gradualmente (Fig. 13-13G_1 e H_1). A parte remanescente do *septum*, aderida aos coxins endocárdicos fundidos, forma a valva do forame oval em formato de aba.

Antes do nascimento, o forame oval permite que a maior parte do sangue oxigenado que entra no átrio direito a partir da VCI, passe para o átrio esquerdo (Fig. 13-14*A*, e Fig. 13-13*H*). Ele também previne a passagem de sangue na direção oposta, pois o *septum primum* se fecha contra o *septum secundum* relativamente rígido (Fig. 13-14*B*).

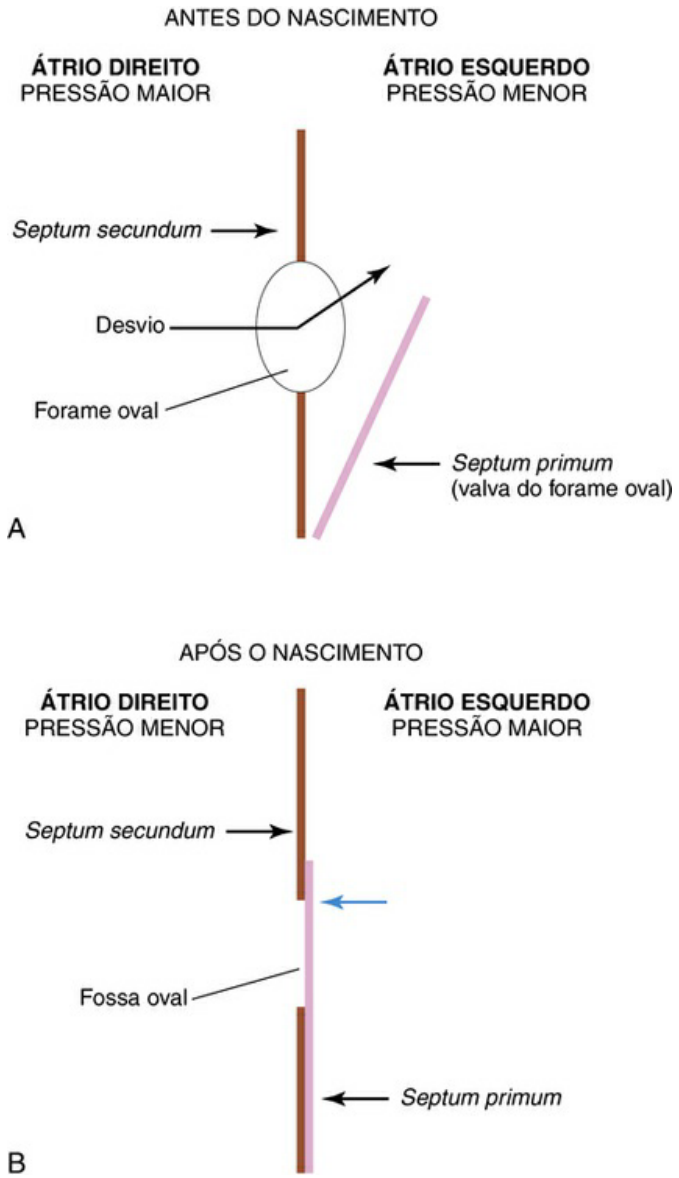


FIGURA 13-14 Diagramas ilustrando a relação do *septum primum* com o forame oval e o *septum secundum*. **A,** Antes do nascimento, o sangue bem oxigenado é desviado do átrio direito através do forame oval para o átrio esquerdo, quando a pressão aumenta. Quando a pressão diminui no átrio direito, a valva do forame oval em forma de aba é pressionada contra o *septum secundum* relativamente rígido. Isto fecha o forame oval. **B,** Após o nascimento, a pressão no átrio esquerdo aumenta conforme o sangue retorna dos pulmões. Finalmente, o *septum primum* é pressionado contra o *septum secundum* e se adere a ele, fechando permanentemente o forame oval e formando a fossa oval.

Após o nascimento, o forame oval se fecha funcionalmente, pois a pressão no átrio esquerdo é maior que àquela no átrio direito. Com aproximadamente 3 meses, a valva do forame oval se funde com o *septum secundum*, formando a **fossa oval** (*fossa ovalis*; Fig. 13-14*B*). Como resultado, o septo interatrial se torna uma divisão completa entre os átrios.

Alterações no Seio Venoso

Inicialmente, o seio venoso se abre no centro da parede dorsal do **átrio primitivo**, e seus cornos direito e esquerdo são aproximadamente do mesmo tamanho (Fig. 13-5*A*). O aumento progressivo do corno direito resulta de dois **desvios de sangue da esquerda para a direita**:

- O primeiro desvio resulta da transformação das veias vitelinas e umbilicais.
- O segundo desvio ocorre quando as veias cardinais anteriores estão conectadas por uma anastomose (Fig. 13-5*B* e *C*). Essa comunicação desvia o sangue da veia cardinal anterior esquerda para a direita; esse desvio se torna a **veia braquiocefálica esquerda**. A veia cardinal anterior direita e a veia cardinal comum direita se tornam a veia cava superior (**VCS)** (Fig. 13-15*C*).

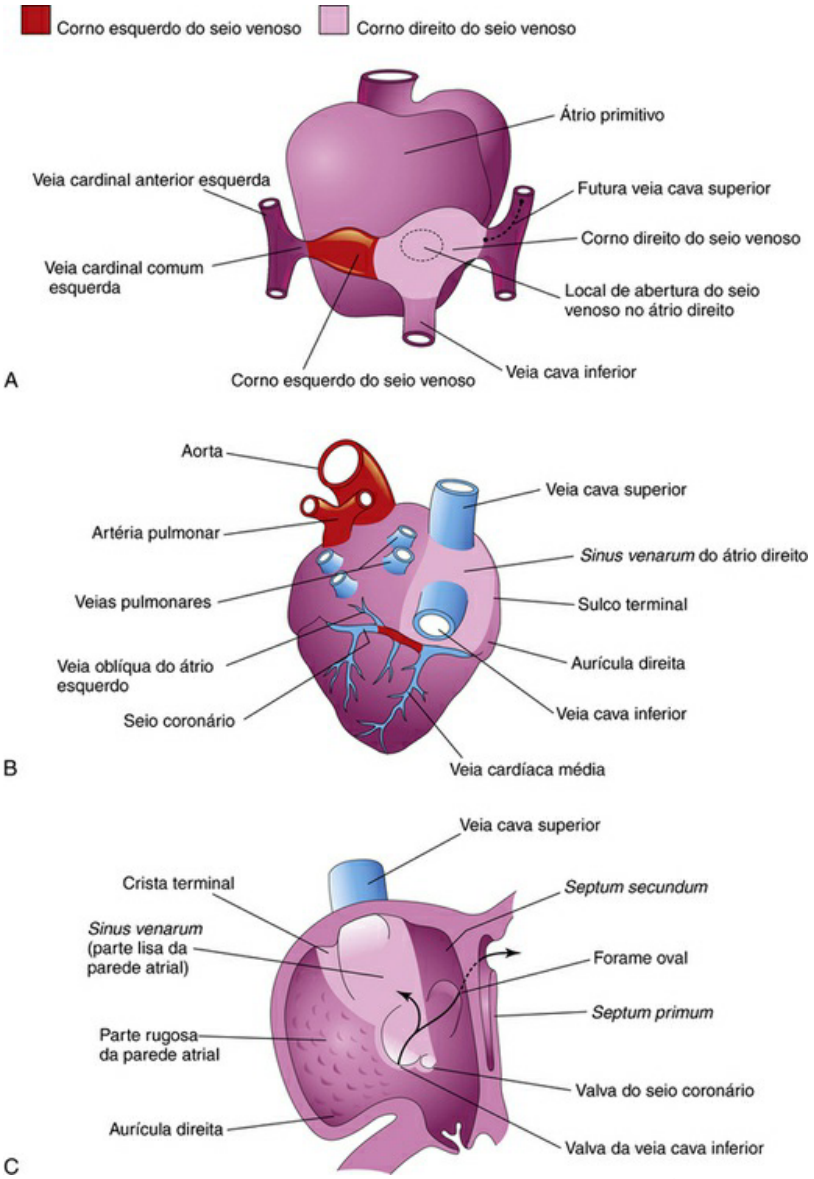


FIGURA 13-15 Diagramas ilustrando o destino do seio venoso. **A,** Vista dorsal do coração (aproximadamente 26 dias) mostrando o átrio primitivo e o seio venoso. **B,** Vista dorsal com 8 semanas após a incorporação do corno direito do seio venoso no átrio direito. O corno esquerdo do corno do seio se torna o seio coronário. **C,** Vista interna do átrio direito do feto mostrando: (1) a porção lisa da parede do átrio direito (*sinus venarum*) derivada do corno direito do seio venoso e (2) a crista terminal e valvas da veia cava inferior e seio coronário que são derivados da valva sinoatrial direita. O átrio direito primitivo se torna a aurícula direita, uma bolsa muscular cônica. As *setas* indicam o fluxo sanguíneo.

Ao final da quarta semana, o corno direito do seio venoso é evidentemente maior que o corno esquerdo (Fig. 13-15*A*). Conforme isso ocorre, o **orifício sinoatrial (SA)** se move para a direita e se abre na porção do átrio primitivo que se tornará o átrio direito no adulto (Fig. 13-11 e 13-15*C*). Conforme o corno direito do seio aumenta, ele recebe todo o sangue da cabeça e do pescoço através da VCS e da placenta e das regiões caudais do corpo, através da VCI. Inicialmente, o **seio venoso** é uma câmara separada do coração e se abre na parede

dorsal do átrio direito (Fig. 13-10*A* e *B*). O corno esquerdo se torna o **seio coronário**, e o corno direito é incorporado à parede do átrio direito (Fig. 13-15*B* e *C*).

Por ser derivado do seio venoso, a porção lisa da parede do átrio direito é chamada de **sinus venarum do átrio direito** (Fig. 13-15*B* e *C*). O restante da superfície anterior interna da parede atrial e a bolsa muscular cônica, a **aurícula direita**, possuem uma aparência trabeculada e rugosa. Essas duas partes são derivadas do átrio primitivo. A porção lisa e a parte rugosa são demarcadas internamente no átrio direito por uma crista vertical, a **crista terminal**, e externamente por um sulco raso, o **sulco terminal** (Fig. 13-15*B*). A crista terminal representa a parte cranial da valva SA direita (Fig. 13-15*C*). A parte caudal da válvula SA forma as válvulas da VCI e do seio coronário. A válvula SA esquerda funde-se ao *septum secundum* e é incorporada a ele no septo interatrial.

Veia Pulmonar Primitiva e Formação do Átrio Esquerdo

A maior parte da parede do átrio esquerdo é lisa, pois é formada pela incorporação da **veia pulmonar primitiva** (Fig. 13-16*A*). Essa veia se desenvolve como uma protuberância da parede atrial dorsal, à esquerda do *septum primum*. Conforme o átrio se expande, a veia pulmonar primitiva e seus ramos principais são incorporados à parede do átrio esquerdo. Como resultado, quatro veias pulmonares são formadas (Fig. 13-16*C* e *D*).

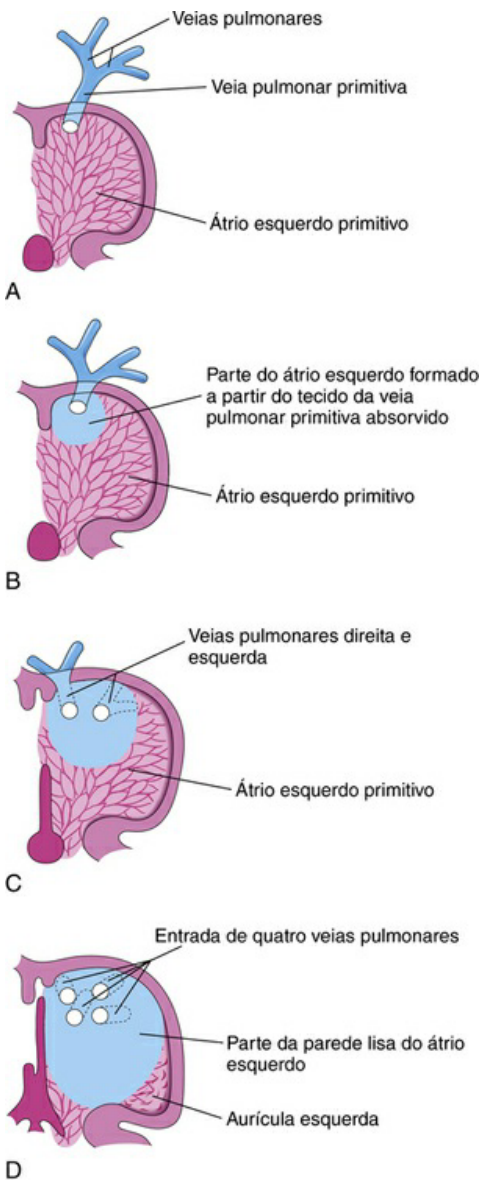


FIGURA 13-16 Esquemas ilustrando a absorção da veia pulmonar pelo átrio esquerdo. **A,** Com 5 semanas, mostrando a veia pulmonar primitiva se abrindo no átrio esquerdo primitivo. **B,** Estágio mais tardio mostrando a absorção parcial da veia pulmonar primitiva. **C,** Com 6 semanas, mostrando as aberturas de duas veias pulmonares no átrio esquerdo, resultantes da absorção da veia pulmonar primitiva. **D,** Com 8 semanas, mostrando quatro veias pulmonares com orifícios atriais separados. O átrio esquerdo primitivo se torna a aurícula esquerda, um apêndice tubular do átrio. A maior parte do átrio esquerdo é formada pela absorção da veia pulmonar primitiva e seus ramos.

Estudos moleculares confirmaram que mioblastos atriais migram para as paredes das veias pulmonares. O significado funcional desse **músculo cardíaco pulmonar** (miocárdio pulmonar) é desconhecido. A pequena aurícula esquerda é derivada do átrio primitivo; sua superfície interna possui uma aparência trabeculada e rugosa.

Conexões venosas pulmonares anômalas

Na desordem envolvendo conexões venosas pulmonares totalmente anômalas, nenhuma das veias pulmonares se conecta com o átrio esquerdo. Mais comumente, as veias se unem em uma confluência de uma das veias sistêmicas posterior ao átrio esquerdo, e drenam para essa câmara do coração. Na desordem envolvendo conexões venosas pulmonares anômalas parciais, uma ou mais veias pulmonares possuem conexões anômalas semelhantes, porém as outras possuem conexões normais.

Septação do Ventrículo Primitivo

A divisão do ventrículo é indicada por uma crista mediana, o **septo interventricular** muscular, no assoalho do ventrículo próximo de seu ápice (Fig. 13-12*B*). Miócitos (músculos) dos ventrículos primitivos esquerdo e direito contribuem para a formação da **porção muscular do septo interventricular**. O septo possui uma margem côncava livre (Fig. 13-17*A*). Inicialmente, ele atinge a maior parte de sua altura na dilatação dos ventrículos, de cada lado do septo interventricular muscular (Fig. 13-17*B*). Posteriormente, ocorre uma proliferação ativa de mioblastos no septo, o que aumenta o tamanho do septo.

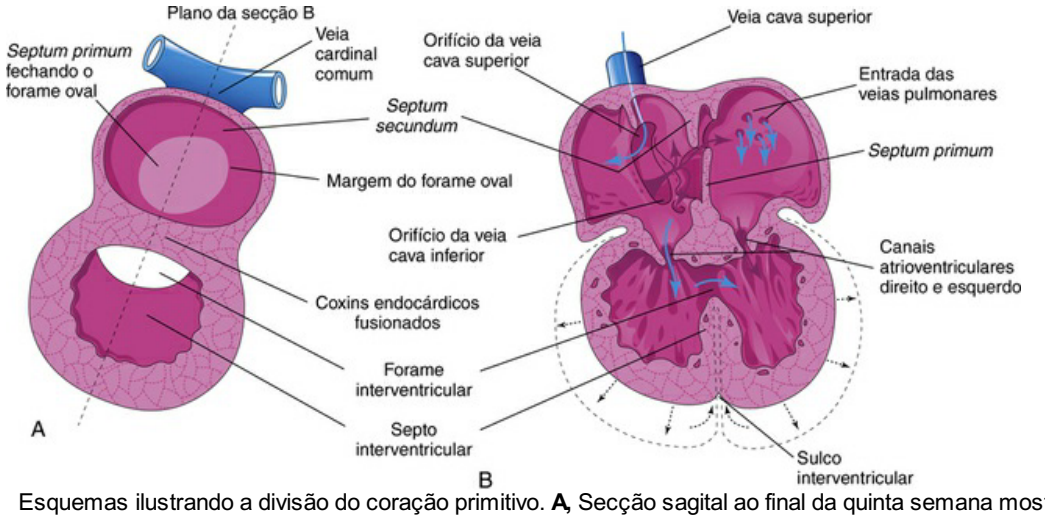


FIGURA 13-17 Esquemas ilustrando a divisão do coração primitivo. **A,** Secção sagital ao final da quinta semana mostrando o septo e forame cardíacos. **B,** Secção coronal em um estágio ligeiramente mais tardio ilustrando as direções do fluxo sanguíneo através do coração *(setas azuis)* e a expansão dos ventrículos *(setas pretas)*.

Até a sétima semana, há um **forame interventricular** em formato crescente entre a margem livre do septo interventricular e os coxins endocárdicos fusionados. O forame permite a comunicação entre os ventrículos direito e esquerdo (Fig. 13-18*B*, e também Fig. 13-17). O forame geralmente se fecha ao final da sétima semana conforme as **cristas bulbares** se fundem com os coxins endocárdicos (Fig. 13-18*C-E*).

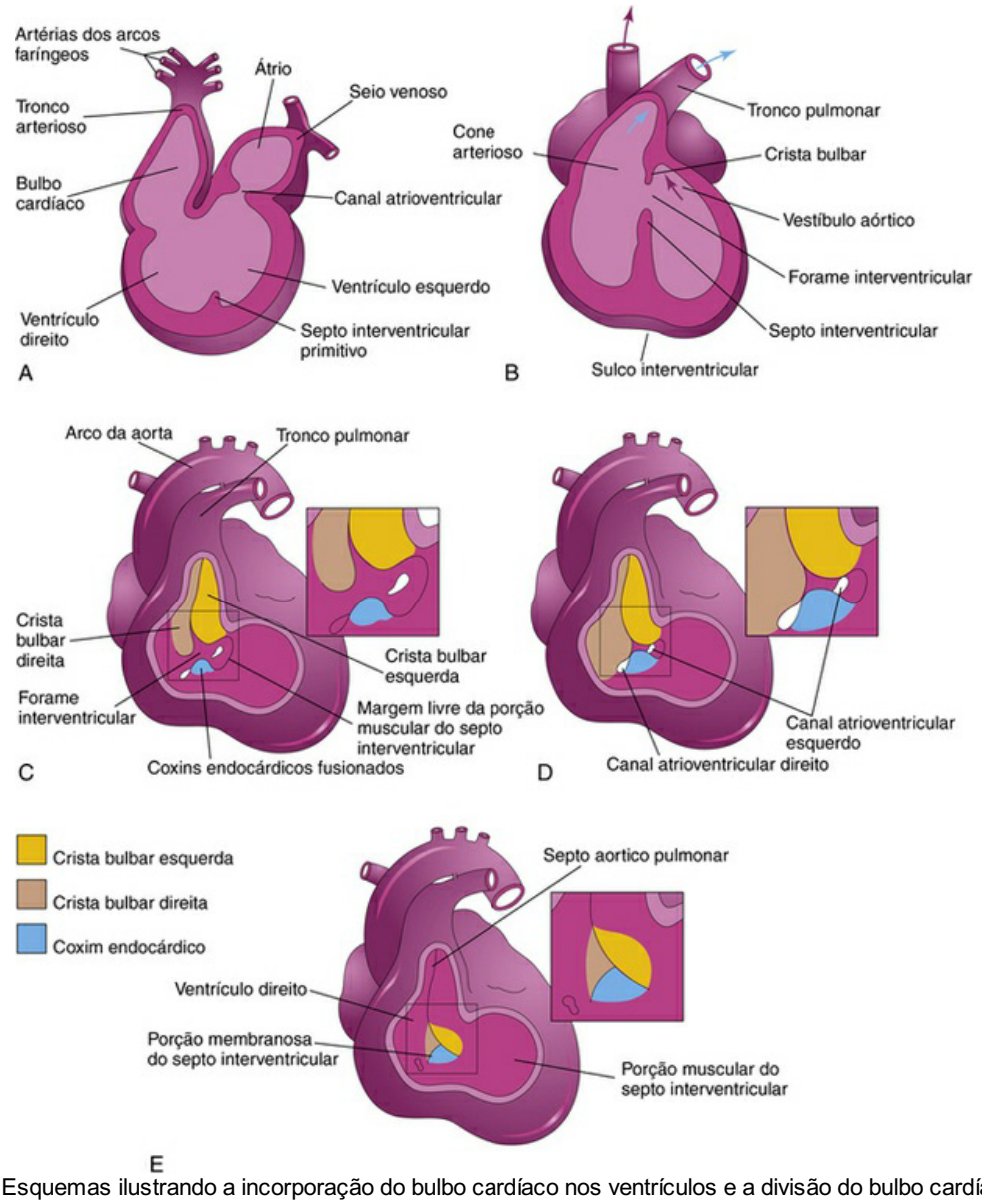


FIGURA 13-18 Esquemas ilustrando a incorporação do bulbo cardíaco nos ventrículos e a divisão do bulbo cardíaco e tronco arterioso na aorta e tronco pulmonar. **A,** Secção sagital com 5 semanas mostrando o bulbo cardíaco como uma das câmaras do coração primitivo. **B,** Secção coronal esquemática com 6 semanas, após o bulbo cardíaco ter sido incorporado nos ventrículos para se tornar o cone arterioso do ventrículo direito, que é a origem do tronco pulmonar e do vestíbulo aórtico do ventrículo esquerdo. A *seta* indica o fluxo sanguíneo. **C-E,** Desenhos esquemáticos ilustrando o fechamento do forame interventricular e formação da porção membranosa do septo interventricular. As paredes do tronco arterioso, bulbo cardíaco e ventrículo direito foram removidas. **C,** Com 5 semanas, mostrando as cristas bulbares e coxins endocárdicos atrioventriculares fusionados. **D,** Com 6 semanas, mostrando como a proliferação de tecido subendocárdico diminui o forame interventricular. **E,** Com 7 semanas, mostrando as cristas bulbares fusionadas, a porção membranosa do septo interventricular formada a partir das extensões do tecido do lado direito dos coxins endocárdicos atrioventriculares e fechamento do forame interventricular.

O fechamento do forame interventricular e a formação da porção membranosa do septo interventricular resultam da fusão de tecidos de três fontes: a crista bulbar direita, a crista bulbar esquerda e o coxim endocárdico. A **porção membranosa do septo interventricular** é derivada de uma extensão tecidual do lado direito do coxim endocárdico até a porção muscular do septo, assim como as células da crista neural. Esse tecido se une ao **septo aorticopulmonar** e à porção muscular espessa do septo interventricular (Fig. 13-19*C*, e também Fig. 13-18*E*). Após o fechamento do forame interventricular e a formação da porção membranosa do septo interventricular, o tronco pulmonar está em comunicação com o ventrículo direito e a aorta se comunica com o ventrículo esquerdo (Fig. 13-18*E*).

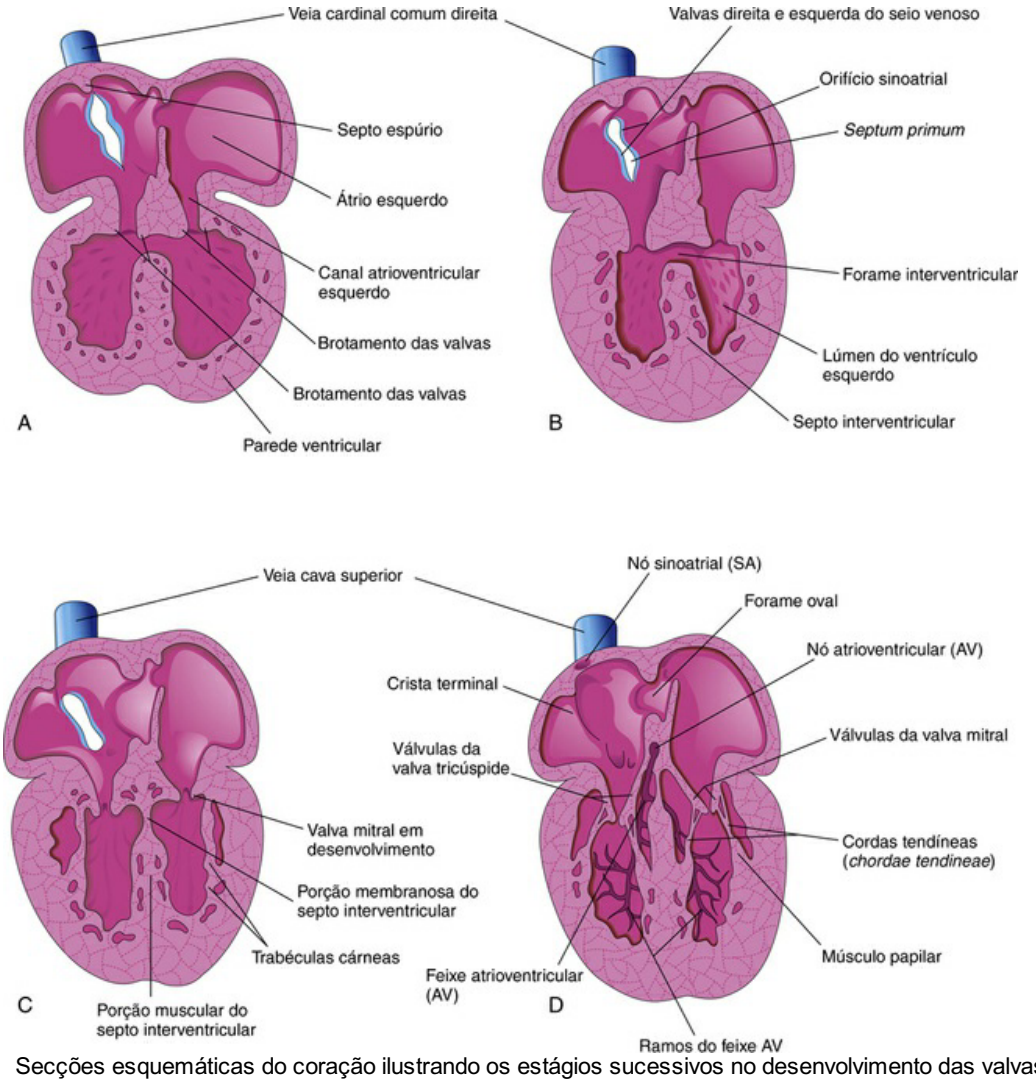


FIGURA 13-19 Secções esquemáticas do coração ilustrando os estágios sucessivos no desenvolvimento das valvas atrioventriculares, cordas tendíneas (Latim *chordae tendinae*) e músculos papilares. **A,** Com 5 semanas. **B,** Com 6 semanas. **C,** Com 7 semanas. **D,** Com 20 semanas, mostrando o sistema de condução do coração.

A cavitação das paredes ventriculares forma uma massa esponjosa de feixes musculares, as **trabéculas cárneas.** Alguns desses feixes se tornam os **músculos papilares** e as **cordas tendíneas** (**chordae tendineae**). As cordas tendíneas se estendem dos músculos papilares para as valvas AV (Fig. 13-19*C* e *D*).

Ultrassonografia cardíaca fetal

A avaliação cardíaca utilizando ultrassonografia em tempo real de alta resolução geralmente é realizada entre a 18a e a 22a semanas de gestação (Fig. 13-20), quando o coração é grande o bastante para examiná-lo. Baseada em convenção internacional, é obtida uma visualização das quatro câmaras do coração (Fig. 13-20) e os grandes vasos também são avaliados para detectar anomalias.

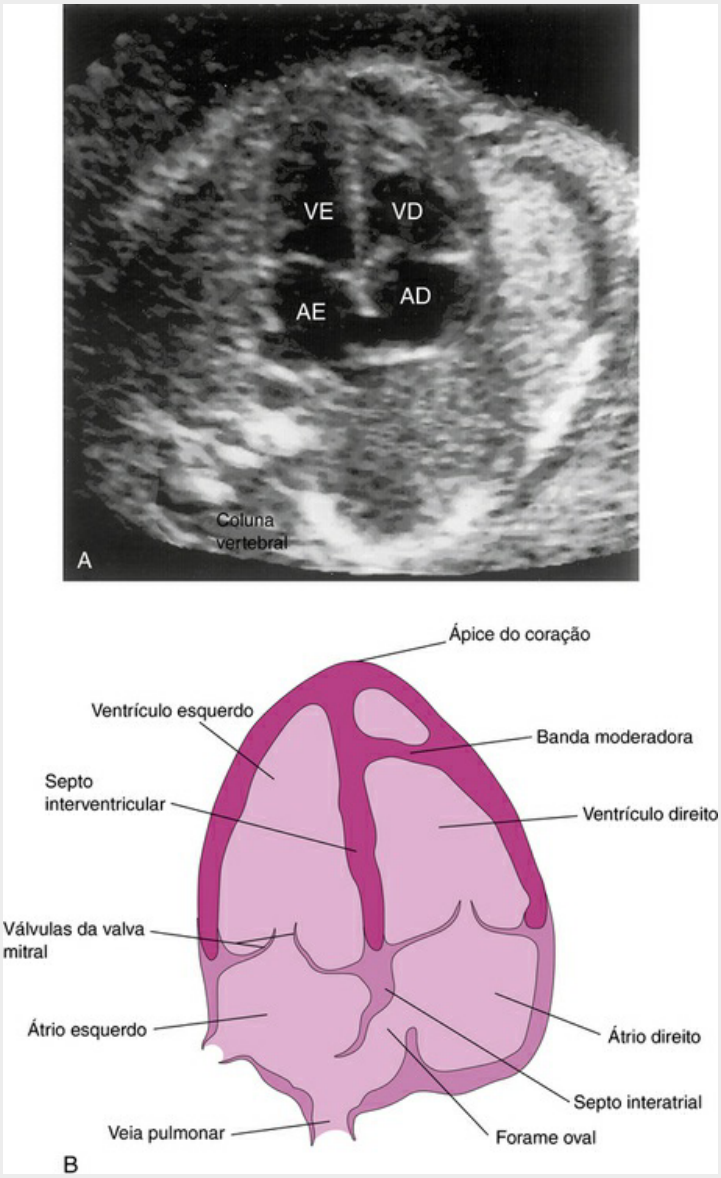


FIGURA 13-20 **A,** Imagem de ultrassonografia mostrando uma visão das quatro câmaras do coração em um feto de aproximadamente 20 semanas de gestação. **B,** Esquema de orientação (modificado do American Institute of Ultrasound in Medicine Technical Bulletin, Performance of the Basic Fetal Cardiac Ultrasound Examination). A imagem foi obtida através do tórax fetal. Os ventrículos e os átrios estão bem formados, e as duas valvas atrioventriculares estão presentes. A banda moderadora é uma das trabéculas cárneas que contém parte do ramo direito do feixe atrioventricular. *AD*, Átrio direito; *AE*, átrio esquerdo; *VD*, ventrículo direito; *VE*, ventrículo esquerdo.

Septação do Bulbo Cardíaco e Tronco Arterioso

Durante a quinta semana, a proliferação ativa de células mesenquimais nas paredes do **bulbo cardíaco** resulta na formação das **cristas bulbares** (Fig. 13-21*B* e *C*, e também Fig. 13-18*C* e *D*). Cristas similares que são contínuas às cristas bulbares formam o **tronco arterioso**. As **cristas bulbares** e **troncais** são derivadas principalmente do mesênquima da crista neural (Fig. 13-21*B* e *C*).

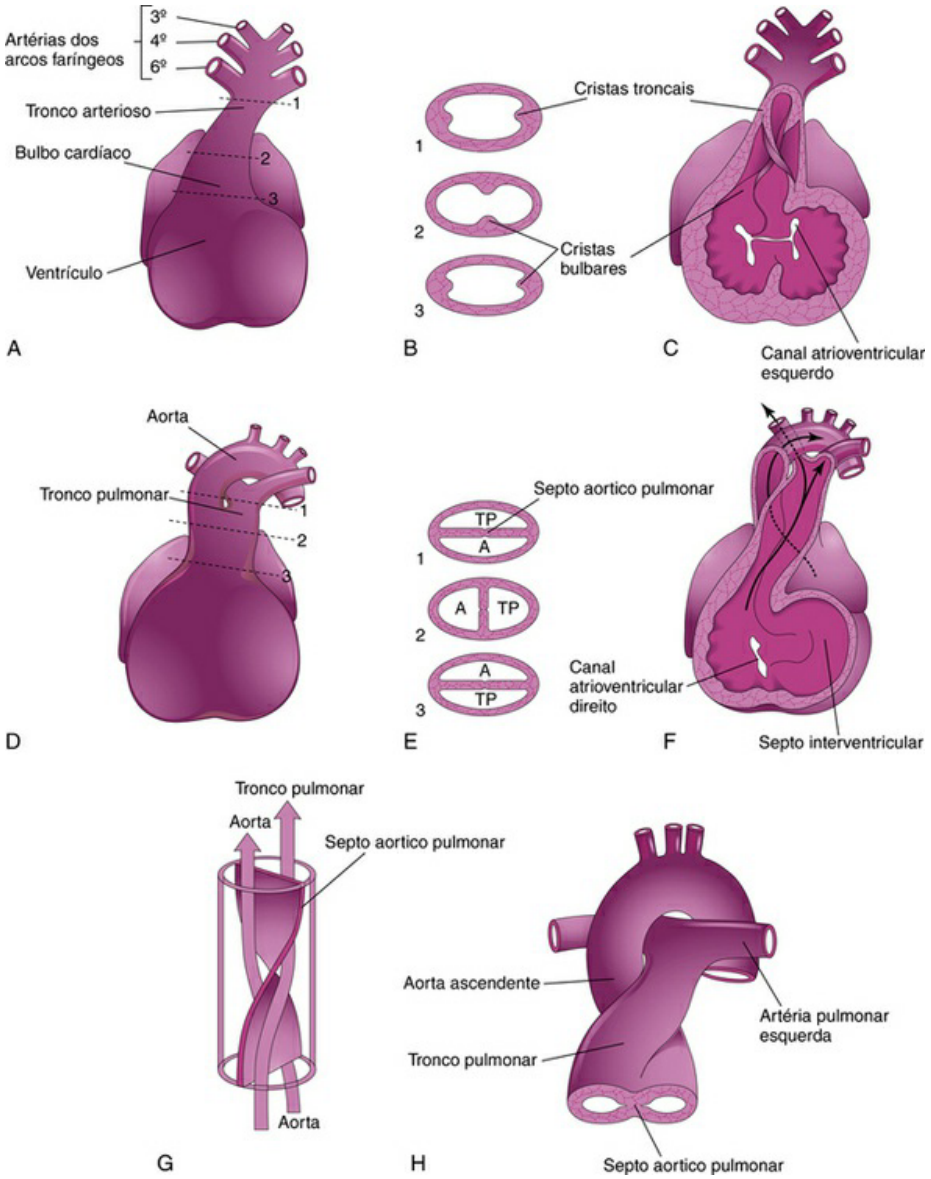


FIGURA 13-21 Divisão do bulbo cardíaco e tronco arterioso. **A,** Aspecto ventral do coração com 5 semanas. As *linhas pontilhadas* e *setas* indicam os níveis das secções mostradas em **A**. **B,** Secções transversais do tronco arterioso e bulbo cardíaco ilustrando as cristas troncais e bulbares. **C,** A parede ventral do coração e do tronco arterioso foram removidas para mostrar essas cristas. **D,** Aspecto ventral do coração após divisão do tronco arterioso. As *linhas pontilhadas* e *setas* indicam os níveis das secções em **E**. **E,** Secções através dos recém-formados aorta *(A)* e tronco pulmonar *(TP)*, mostrando o septo aortico pulmonar. **F,** Com 6 semanas. A parede ventral do coração e do tronco pulmonar foram removidas para mostrar o septo aortico pulmonar. **G,** Diagrama ilustrando o formato espiral do septo aortico pulmonar. **H,** Desenho mostrando as grandes artérias (aorta ascendente e tronco pulmonar) se torcendo ao redor uma da outra conforme elas deixam o coração.

Células da crista neural migram através da faringe primitiva e dos arcos faríngeos para atingir as cristas. Conforme isso ocorre, as cristas bulbar e troncal sofrem uma rotação de 180 graus em espiral. A orientação espiral das cristas, causada em parte pelo fluxo sanguíneo dos ventrículos, resulta na formação de um **septo aorticopulmonar** espiral quando as cristas se fundem (Fig. 13-21*D*-*G*). Esse septo divide o bulbo cardíaco e o tronco arterioso em dois canais arteriais, a aorta ascendente e o tronco pulmonar. Devido à espiralização do septo aorticopulmonar, o **tronco pulmonar** gira ao redor da **aorta ascendente** (Fig. 13-21*H*).

O **bulbo cardíaco** é incorporado às paredes dos ventrículos definitivos (Fig. 13-18*A* e *B*):

- No ventrículo direito, o bulbo cardíaco está representado pelo **cone arterioso** (infundíbulo), que é a origem do tronco pulmonar.
- No ventrículo esquerdo, o bulbo cardíaco forma as paredes do **vestíbulo aórtico**, a porção da cavidade ventricular logo abaixo da valva aórtica.

Desenvolvimento das Valvas Cardíacas

Quando a divisão do **tronco arterioso** está quase completa (Fig. 13-21*A*-*C*), as **valvas semilunares** começam a se desenvolver a partir de três brotamentos do tecido subendocárdico ao redor dos orifícios da aorta e do tronco

pulmonar. Células da crista neural precursoras cardíacas também contribuem com esse tecido. Esses brotamentos sofrem cavitação e são remodelados para formar três cúspides de parede delgada (Fig. 13-22, e também Fig. 13-19*C* e *D*). As **valvas atrioventriculares** (valvas tricúspide e mitral) se desenvolvem de forma similar a partir de proliferações localizadas de tecidos ao redor dos canais AV.

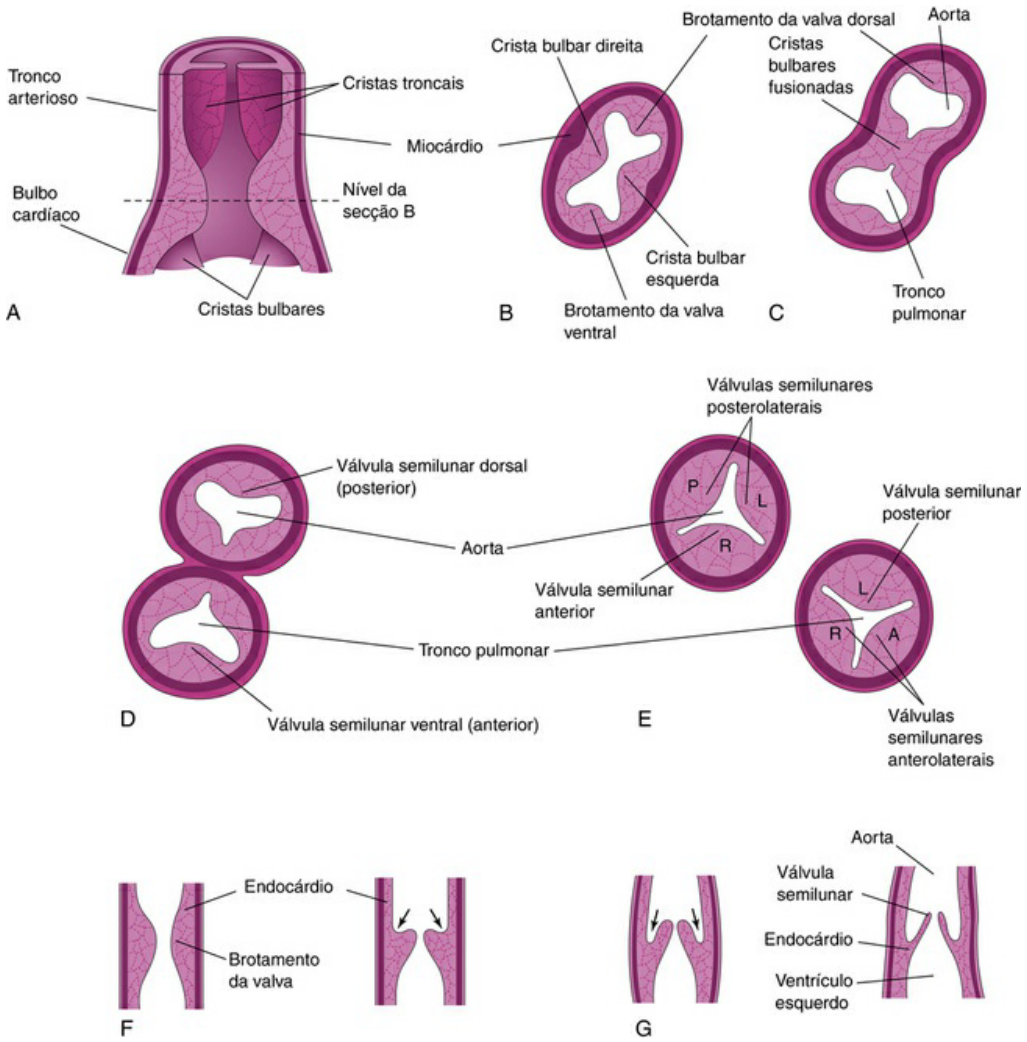


FIGURA 13-22 Desenvolvimento das valvas semilunares da aorta e do tronco pulmonar. **A,** Esquema de uma secção do tronco arterioso e bulbo cardíaco mostrando os brotamentos das valvas. **B,** Secção transversal do bulbo cardíaco. **C,** Secção semelhante após a fusão das cristas bulbares. **D,** A formação das paredes e valvas da aorta e do tronco pulmonar. **E, A** rotação dos vasos estabeleceu as relações adultas das valvas. **F** e **G,** Secções longitudinais da junção aortico ventricular ilustrando os estágios sucessivos na cavitação *(setas)* e adelgaçamento dos brotos das valvas para formar as valvas cúspides. *D*, Direito; *E*, esquerdo; *P*, posterior.

Sistema de Condução do Coração

Inicialmente, o músculo no átrio e ventrículo primitivos é contínuo. Conforme as câmaras do coração se formam, o miocárdio conduz a onda de despolarização mais rápido que o miocárdio remanescente. Ao longo do desenvolvimento, a onda de impulso se move do polo venoso ao polo arterial do coração. *O átrio atua como o marca-passo temporário do coração*, porém o seio venoso logo assume essa função. O **nó SA** se desenvolve durante a quinta semana. O nó está localizado na parede direita do seio venoso, porém ele é incorporado à parede do átrio direito com o seio venoso (Fig. 13-19*A* e *D*). O nó SA está localizado no alto do átrio direito, próximo à entrada da **VCS**.

Após a incorporação do seio venoso, as células de sua parede esquerda são encontradas na base do septo interatrial, anterior à abertura do seio coronário. Unidas às células da região AV, elas formam o **nó e o feixe AV**, que estão localizados superior aos coxins endocárdicos. As fibras surgindo do **feixe AV** passam do átrio para o ventrículo e se dividem em **feixes de ramos** direito e esquerdo. Esses ramos estão distribuídos através do **miocárdio ventricular** (Fig. 13-19*D*). As duas câmaras (atrial e ventricular) se tornam isolados eletricamente

pelo tecido fibroso; somente o nó AV e o feixe podem conduzir.

O nó SA, o nó AV e o feixe AV são ricamente supridos por nervos; entretanto, o sistema de condução está bem desenvolvido antes que esses nervos entrem no coração. Esse tecido especializado normalmente é a única via sinalizadora dos átrios para os ventrículos. Conforme as quatro câmaras cardíacas se desenvolvem, uma faixa de tecido conjuntivo cresce do epicárdio (camada visceral do pericárdio seroso), separando subsequentemente o músculo dos átrios daqueles dos ventrículos. O tecido conjuntivo forma parte do **esqueleto cardíaco** (esqueleto fibroso do coração). A inervação parassimpática do coração é formada pelas células da crista neural, que também têm um papel essencial no desenvolvimento do sistema de condução do coração.

Defeitos congênitos do coração e dos grandes vasos

Defeitos congênitos do coração (DCCs) são relativamente comuns, com uma frequência de seis a oito casos a cada 1.000 nascidos vivos, e são a principal causa de morbidade neonatal. Alguns DCCs são causados por um único gene ou mecanismos cromossômicos. Outros defeitos resultam da exposição a teratógenos, como o **vírus da rubéola** (Capítulo 20, Tabela 20-6); entretanto, em muitos casos a causa é desconhecida. Acredita-se que a maioria dos DCCs seja causada por múltiplos fatores genéticos e ambientais (p. ex., **herança multifatorial**), cada um deles com um efeito pequeno.

Os aspectos moleculares do desenvolvimento cardíaco anormal são pouco conhecidos, e a terapia genética para crianças com DCCs atualmente é uma perspectiva remota. A tecnologia de imagem, como a ecocardiografia bidimensional em tempo real, permite a detecção precoce de DCCs fetais precocemente, como 16 semanas.

A maioria dos DCCs é bem tolerada durante a vida fetal; entretanto, no nascimento, quando o feto perde o contato com a circulação materna, o impacto dos DCCs se torna aparente. Alguns tipos de DCCs causam pouca insuficiência; outros são incompatíveis à vida extrauterina. Devido aos avanços recentes na cirurgia cardiovascular, muitos tipos de DCCs podem ser atenuados ou corrigidos cirurgicamente, e a cirurgia cardíaca fetal pode ser possível em breve para DCCs complexos.

O texto continua na p. 307

Dextrocardia

Se o tubo cardíaco embrionário se dobra para a esquerda em vez da direita (Fig. 13-23*B*), o coração é deslocado para a direita e o coração e seus vasos são revertidos da esquerda para a direita como em uma imagem em espelho de sua configuração normal. A *dextrocardia é o defeito de posicionamento do coração mais frequente.* Na **dextrocardia com situs inversus** (transposição das vísceras abdominais), a incidência de defeitos cardíacos associados é baixa. Se não houver nenhuma outra anomalia vascular associada, o coração funciona normalmente.

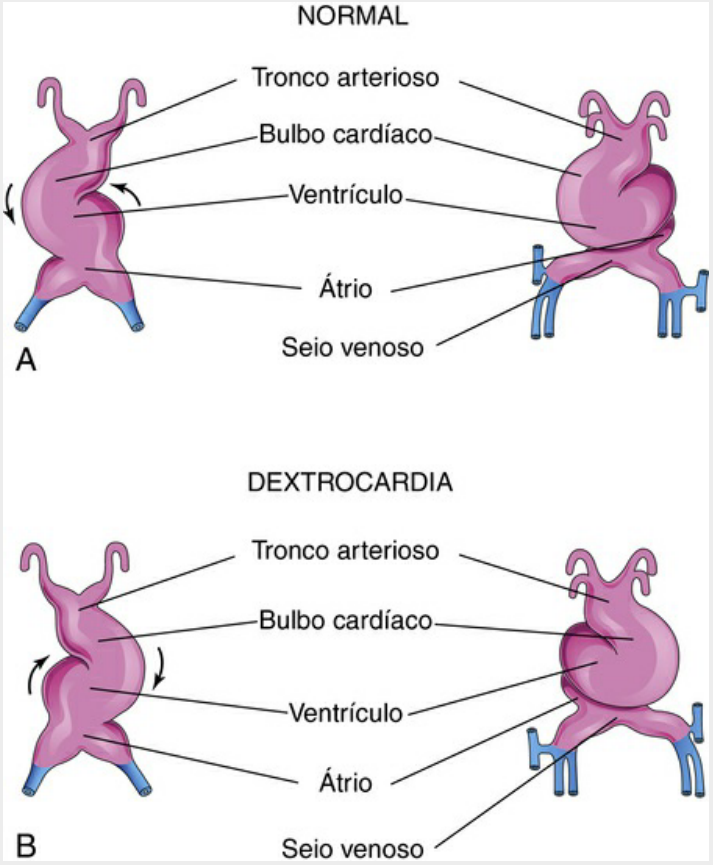


FIGURA 13-23 O tubo cardíaco embrionário durante a quarta semana. **A,** Alça normal do coração tubular para a direita. **B,** Alça anormal do coração tubular para a esquerda.

Na **dextrocardia isolada**, a posição anormal do coração não está acompanhada pelo deslocamento de outras vísceras. Esse defeito geralmente é complicado por defeitos cardíacos severos (p. ex., um único ventrículo e a transposição de grandes vasos). *O TGF-β Nodal está envolvido no dobramento do tubo cardíaco, porém, seu papel na dextrocardia não está claro.*

Ectopia cardíaca

Na **ectopia do coração**, uma condição rara, o coração está em uma localização anormal (Fig. 13-24). *Na forma torácica da ectopia do coração*, o coração está parcialmente ou completamente exposto na parede torácica. A ectopia do coração geralmente está associada à grande separação das metades do esterno (não fusão) e a um saco pericárdico aberto. A morte ocorre na maioria dos casos durante os primeiros dias de vida após o nascimento, frequentemente por infecção, insuficiência cardíaca, ou hipoxemia. Caso não haja defeitos cardíacos severos, a terapia cirúrgica geralmente consiste em cobrir o coração com pele. Em alguns casos de ectopia do coração, o coração se projeta para o abdome através do diafragma.

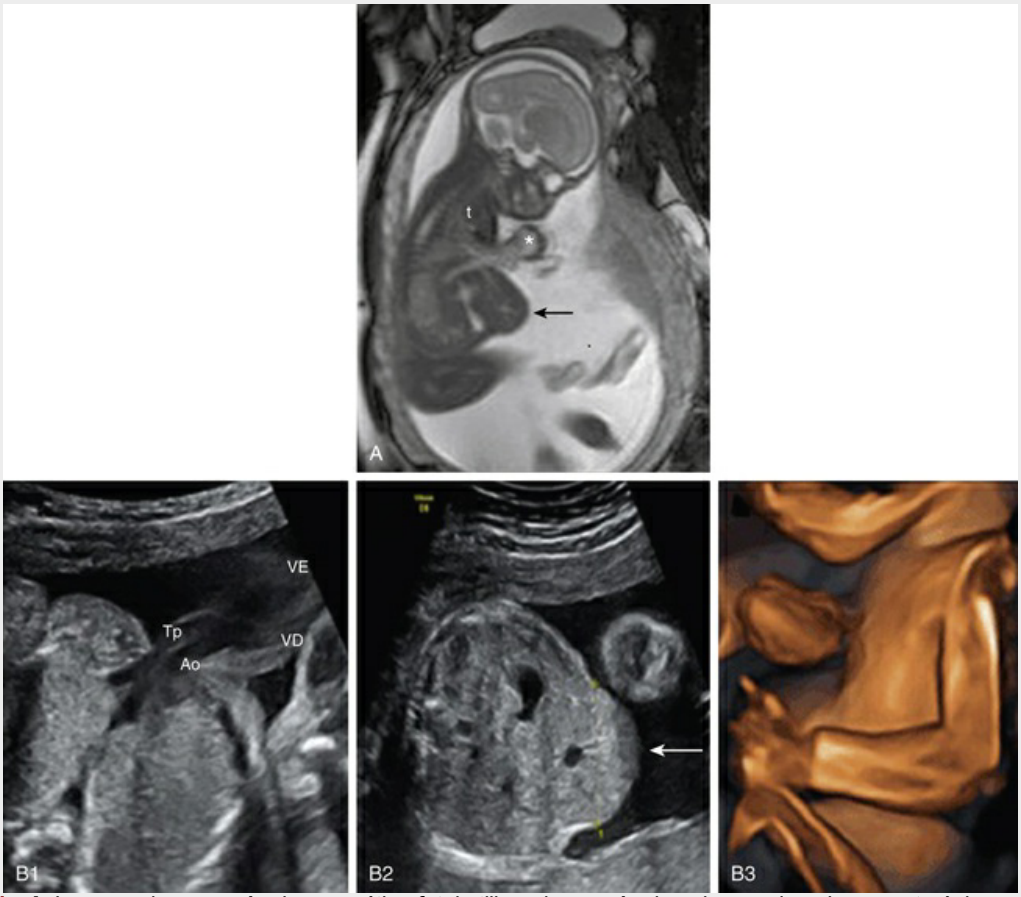


FIGURA 13-24 **A,** Imagem de ressonância magnética fetal utilizando sequência spin-eco de acionamento únicomostra o coração em uma posição ectópica *(asterisco)* e eventração de uma parte do fígado na linha média *(seta)*. Observe a pequena cavidade torácica *(t)*. Nenhuma malformação do sistema nervoso central pode ser observada. **B1,** Ultrassonografia bidimensional mostra uma transposição das grandes artérias com uma saída hipoplástica direita e uma evisceração parcial do fígado *(seta)* através de um defeito na linha média da parede abdominal supraumbilical (**B2**). **B3,** Reconstrução tridimensional mostra o coração protraindo-se através do esterno. *Ao*, trato de saída aórtico; *Tp*, trato da saída pulmonar; *VD*, ventrículo direito; *VE,* ventrículo esquerdo. (De Leyder M, van Berkel E, Done K, et al: Ultrasound meets magnetic resonance imaging in the diagnosis of pentalogy of Cantrell with complete ectopy of the heart, *Gynecol Obstet (Sunnyvale)* 4:200, 2014.)

A resolução clínica para pacientes com ectopia do coração melhorou, e muitas crianças sobreviveram até a fase adulta. A forma torácica mais comum de ectopia do coração resulta de um desenvolvimento defeituoso do esterno e do pericárdio devido à insuficiência da fusão completa das dobras laterais na formação da parede torácica durante a quarta semana (Capítulo 5, Fig. 5-1).

Defeitos do septo atrial

Um **defeito do septo atrial** (**DSA**) é um DCC comum e ocorre mais frequentemente em mulheres do que em homens. A forma mais comum de DSA é o forame oval patente (Fig. 13-25*B*). Um **forame oval patente à sonda** está presente em mais de 25% das pessoas (Fig. 13-25*B*). Nessa circunstância, uma sonda pode ser passada de um átrio para outro através da parte superior do assoalho da fossa oval.

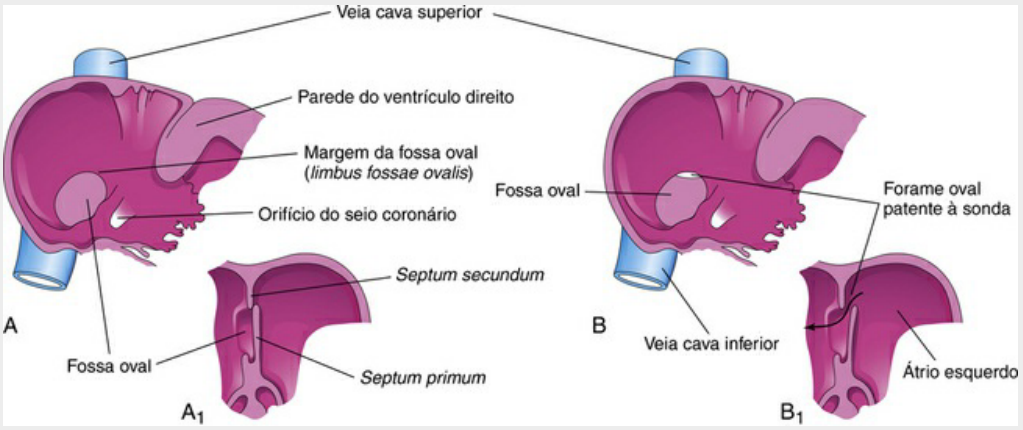


FIGURA 13-25 **A,** Aparência pós-natal normal do lado direito do septo interatrial após a adesão do *septum primum* ao *septum secundum*. **A_1**, Esquema de uma secção do septo interatrial ilustrando a formação da fossa oval no átrio direito. Observe que o assoalho da fossa oval é formado pelo *septum primum*. **B** e **B_1**, Vistas semelhantes de um forame oval patente à sonda resultante de uma adesão incompleta do *septum primum* ao *septum secundum*. Algum sangue bem oxigenado pode entrar no átrio direito através de um forame oval patente; entretanto, se a abertura é pequena ela geralmente não tem significância hemodinâmica.

Essa forma de DSA não é clinicamente significativa, porém o forame oval patente à sonda pode ser forçado a se abrir devido a outros defeitos cardíacos e contribuir para a patologia funcional do coração. Forame oval patente à sonda resulta de uma adesão incompleta entre a valva em forma de aba do forame oval e o *septum secundum* após o nascimento.

Existem quatro tipos de DSA clinicamente significativos (Fig. 13-26 e 13-27): defeito do *ostium secundum*, defeito do coxim endocárdico com defeito do *ostium primum*, defeito do seio venoso e do átrio comum. Os primeiros dois tipos de DSA são relativamente comuns.

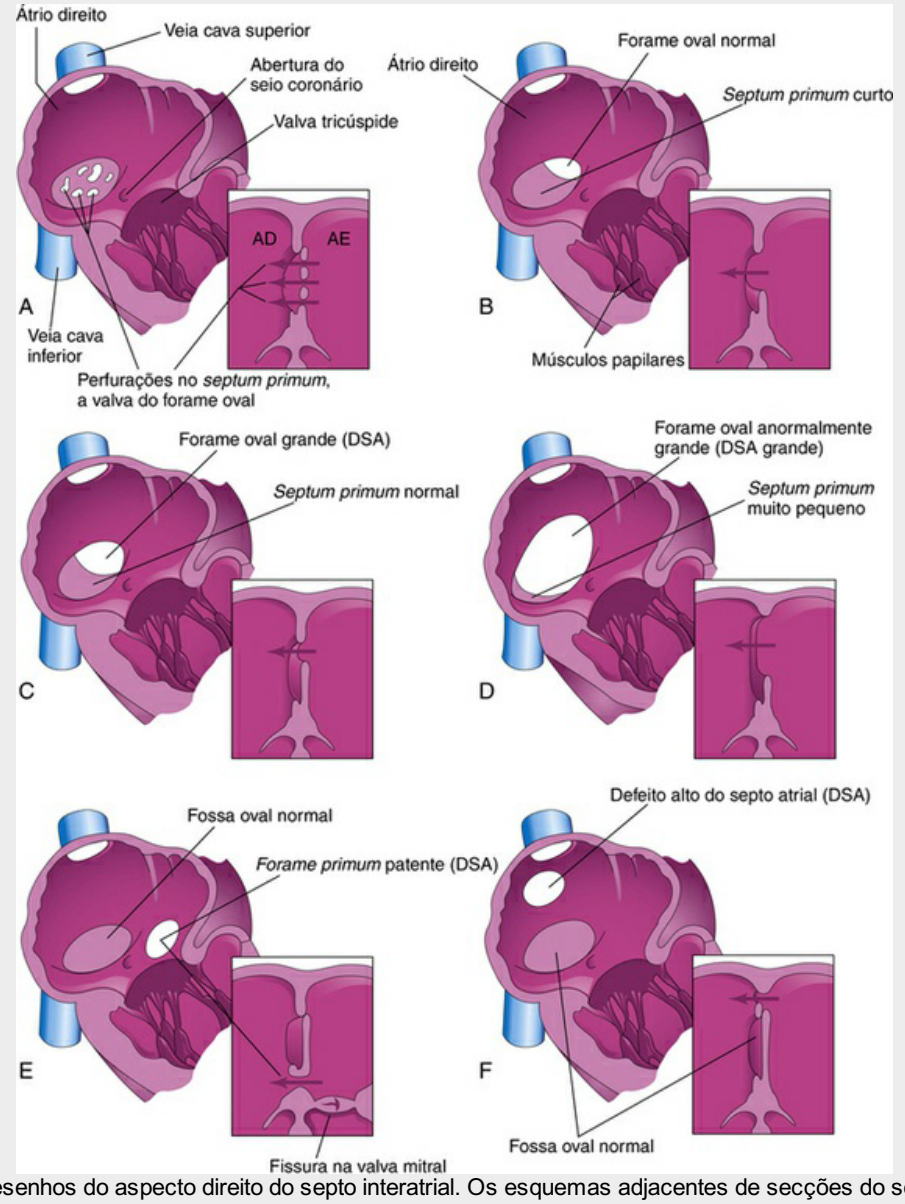


FIGURA 13-26 Desenhos do aspecto direito do septo interatrial. Os esquemas adjacentes de secções do septo ilustram vários tipos de defeitos do septo atrial (DSA). **A,** Forame oval patente resultando da reabsorção do *septum primum* em locais anormais. **B,** Forame oval patente causado pela reabsorção excessiva do *septum primum* (defeito de aba curta). **C,** Forame oval patente resultando de um forame oval anormalmente grande. **D,** Forame oval patente resultando de um forame oval anormalmente grande e reabsorção excessiva do *septum primum*. **E,** Defeito no coxim endocárdico com tipo primário de DSA. A secção adjacente mostra a fissura na válvula anterior da valva mitral. **F,** DSA do seio venoso. O defeito septal alto resultado de uma absorção anormal do seio venoso no átrio direito. Em **E** e **F,** observe que a fossa oval se formou normalmente. *Setas* indicam a direção do fluxo sanguíneo.

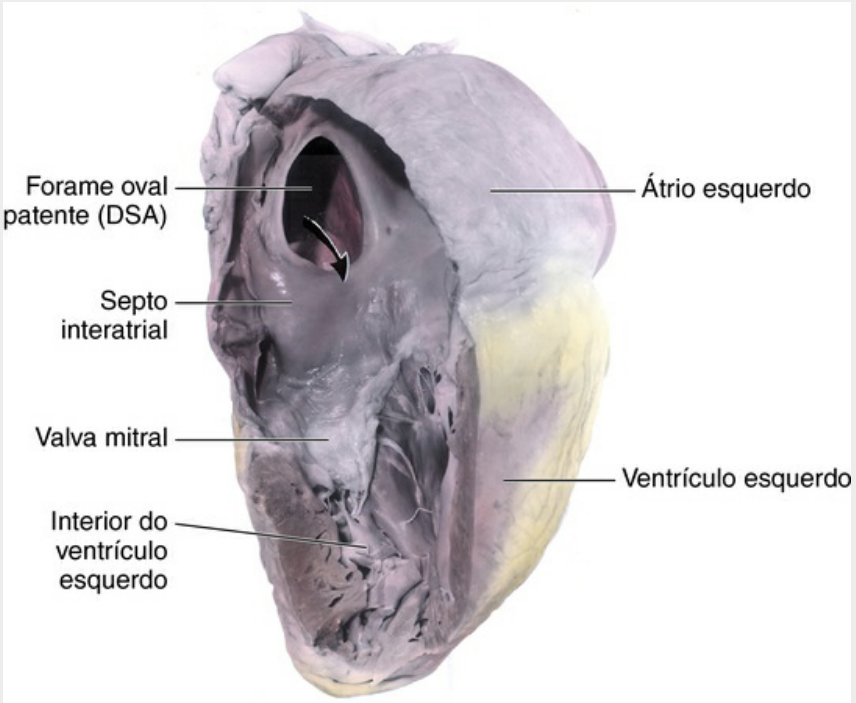


FIGURA 13-27 Dissecção de um coração adulto com um forame oval patente grande. A *seta* passa através de um grande defeito de septo atrial (DSA), que resultou de um forame oval anormalmente grande e reabsorção excessiva do *septum primum*. Isto é citado como um segundo tipo de DSA, e é um dos tipos mais comuns de doenças cardíacas congênitas.

DSAs do ostium secundum (Fig. 13-26*A* a *D* e 13-27) estão na região da fossa oval e incluem defeitos do *septum primum* e *septum secundum*. DSAs do *ostium secundum* são bem tolerados durante a infância; sintomas como **hipertensão pulmonar** (p. ex., fibrose do pulmão) geralmente aparecem com 30 anos ou mais. A resolução do DSA tem sido conduzida tradicionalmente com cirurgia cardíaca aberta, porém mais recentemente, tem sido realizadas cirurgias endovasculares com cateteres; as taxas de mortalidade para as duas abordagens são menores que 1%. Os defeitos podem ser múltiplos, e crianças mais velhas sintomáticas, defeitos de 2 cm de diâmetro ou mais não são incomuns. Mulheres com DSA superam os homens em 3 para 1. DSAs de *ostium secundum* são um dos tipos mais comuns de DCCs e ainda são os menos severos.

Um **forame oval patente** geralmente resulta da reabsorção anormal do *septum primum* durante a formação do *forame secundum*. Se a reabsorção ocorre em locais anormais, o *septum primum* está fenestrado ou semelhante a uma rede (Fig. 13-26*A*). Se a reabsorção excessiva do *septum primum* ocorre, o pequeno *septum primum* resultante não fechará o forame oval (Fig. 13-26*B*). Se ocorrer um forame oval anormalmente grande pelo desenvolvimento defeituoso do *septum secundum*, um *septum primum* normal não fechará o forame oval anormal ao nascimento (Fig. 13-26*C*).

Um pequeno forame oval patente isolado não possui nenhuma significância hemodinâmica; entretanto, se existem outros defeitos (p. ex., estenose ou atresia pulmonar), o sangue é desviado através do forame oval no átrio esquerdo e produz **cianose** (oxigenação insuficiente do sangue). DSAs com um grande *ostium secundum* também podem ocorrer por uma combinação de reabsorção excessiva do *septum primum* e um grande forame oval (Fig. 13-26*D* e 13-27).

Defeitos do coxim endocárdico com DSAs do ostium primum são formas menos comuns de DSAs (Fig. 13-26*E*). Muitos defeitos cardíacos estão agrupados sob este título, pois eles resultam de um mesmo defeito de desenvolvimento, uma deficiência dos coxins endocárdicos e do septo AV. O *septum primum* não se funde aos coxins endocárdicos; como resultado, há um **defeito do foramen primum patente-ostium primum.** Geralmente, também há uma fenda na cúspide anterior da valva mitral. No tipo completo menos comum dos defeitos de coxim endocárdico e septo AV, ocorre uma falha na fusão dos coxins endocárdicos. Como resultado, há um grande defeito no centro do coração, um **defeito septal AV** (Fig. 13-28*A*). Esse tipo de DSA ocorre em aproximadamente 20% das pessoas com síndrome de Down; caso contrário, é um defeito cardíaco relativamente incomum. Ele consiste de um defeito interatrial e interventricular contínuo com válvulas AV significativamente anormais.

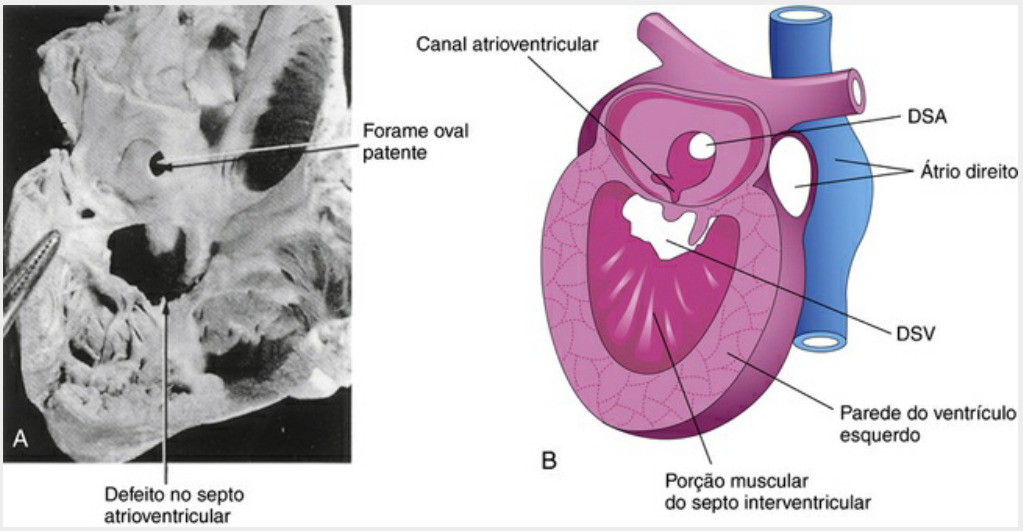


FIGURA 13-28 **A,** Coração de um bebê seccionado e visualizado do lado direito, mostrando um forame oval patente e um defeito do septo atrioventricular. **B,** Desenho esquemático de um coração ilustrando vários defeitos septais. *DSA*, Defeito do septo atrial; *DSV*, defeito do septo ventricular. (**A,** De Lev M: *Autopsy diagnosis of congenitally malformed hearts*, Springfield, IL, 1953, Charles C. Thomas.)

Todos os **DSAs de seios venosos** (DSAs altos) estão localizados na parte superior do septo interatrial, próximo à entrada da VCS (Fig. 13-26*F*). Um defeito do seio venoso é um tipo raro de DSA. Ele resulta de uma absorção incompleta do seio venoso no átrio direito e/ou desenvolvimento anormal do *septum secundum*. Esse tipo de DSA está comumente associado às conexões venosas pulmonares anômalas.

Átrio comum é um defeito cardíaco raro no qual o septo interatrial está ausente. Esse defeito é o resultado da falha no desenvolvimento do *septum primum* e *septum secundum* (combinação defeitos de *ostium secundum*, *ostium primum* e seio venoso).

Defeitos do septo ventricular

Os defeitos do septo ventricular (**DSVs**) *são os tipos mais comuns de DCCs*, representando cerca de 25% dos defeitos cardíacos. Os DSVs ocorrem mais frequentemente em homens do que em mulheres. DSVs podem ocorrer em qualquer parte do septo interventricular (Fig. 13-28*B*), porém o **DSV membranoso** é o tipo mais comum (Fig. 13-29*A*, e também Fig. 13-28*B*). Frequentemente, durante o primeiro ano, 30% a 50% dos DSVs pequenos se resolvem espontaneamente.

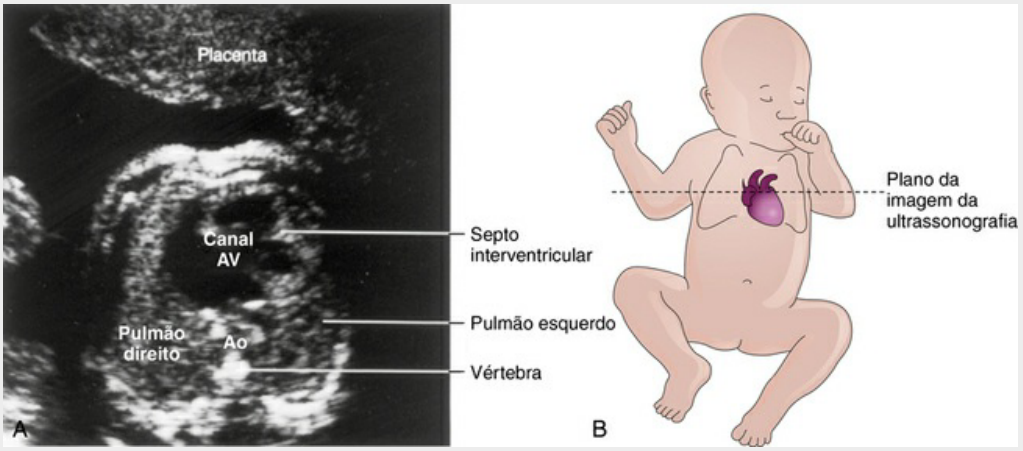


FIGURA 13-29 **A,** Imagem de ultrassom do coração de um feto no segundo trimestre com um defeito do canal atrioventricular *(AV)* (septo atrioventricular). Um defeito septal atrial e um defeito septal ventricular também estão presentes. *Ao*, Aorta. **B,** Desenho de orientação.

O fechamento incompleto do forame interventricular resulta da falha no desenvolvimento da parte membranosa do septo interventricular. Isso resulta da falha de crescimento de uma extensão do tecido subendocárdico do lado direito do **coxim endocárdico** e se funde ao septo aorticopulmonar e a porção muscular do septo interventricular (Fig. 13-18*C-E*). Grandes DSVs com fluxo sanguíneo pulmonar excessivo (Fig. 13-30) e hipertensão pulmonar resultam em **dispneia** (dificuldade em respirar) e insuficiência cardíaca

precoce na infância.

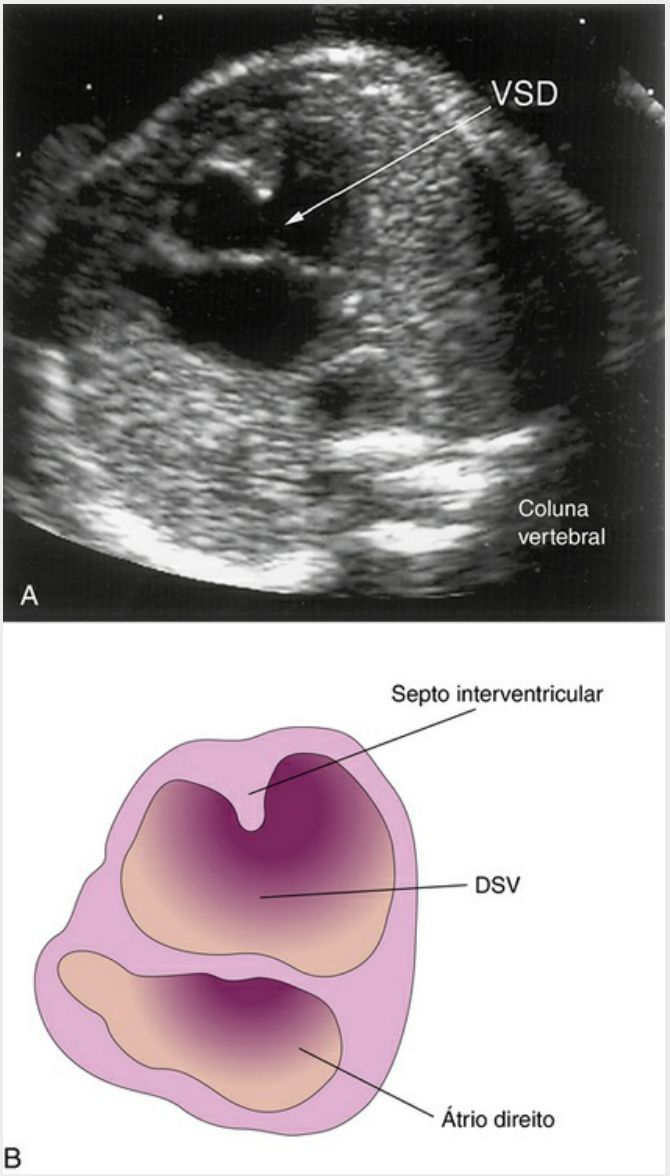


FIGURA 13-30 **A,** Imagem de ultrassom de um coração fetal de 23 semanas com um defeito septal atrioventricular e um grande defeito septal ventricular (DSV). **B,** Desenho de orientação.

DSV muscular é um tipo menos comum de defeito e pode aparecer em qualquer local na porção muscular do septo interventricular. Algumas vezes eles são defeitos pequenos múltiplos, produzindo o que algumas vezes é chamado de **DSV em "queijo suíço"**. DSVs musculares ocorrem provavelmente pela cavitação excessiva do tecido miocárdico durante a formação das paredes ventriculares e da porção muscular do septo interventricular.

A ausência do septo interventricular (**ventrículo único** ou ventrículo comum), resultando da falha na formação do septo interventricular, é extremamente rara e resulta em um **coração com três câmaras** (Latim, *cor triloculare biatriatum*). Quando há um único ventrículo, os átrios se esvaziam através de uma única valva comum ou duas válvulas AV separadas em uma única câmara ventricular. A aorta e o tronco pulmonar se originam do ventrículo. A **transposição de grandes artérias** (**TGA**; Fig. 13-32) e uma câmara de saída rudimentar estão presentes na maioria das crianças com um único ventrículo. Algumas crianças morrem durante a infância por **insuficiência cardíaca congestiva**.

Tronco arterioso persistente

O tronco arterioso persistente resulta da falha no desenvolvimento normal da crista troncal e do septo aortico pulmonar em dividir o tronco arterioso em aorta e tronco pulmonar (Fig. 13-31*A* e *B*). Um **único tronco arterial**, o tronco arterioso, origina-se do coração e abastece as circulações sistêmica, pulmonar e

coronária. Um DSV está sempre presente com o defeito de tronco arterioso; o tronco arterioso se sobrepõe ao DSV (Fig. 13-31*B*).

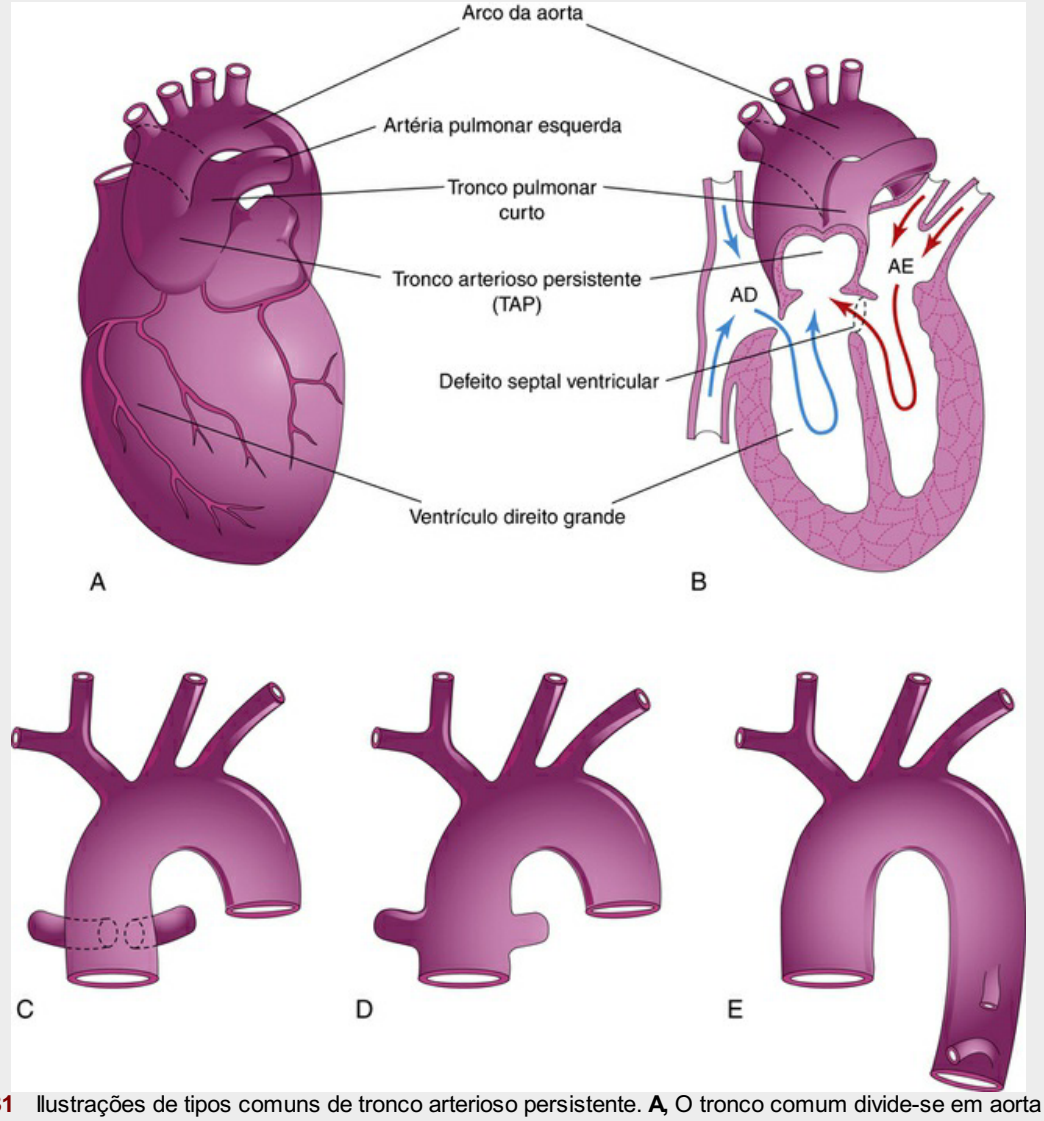


FIGURA 13-31 Ilustrações de tipos comuns de tronco arterioso persistente. **A,** O tronco comum divide-se em aorta e em um tronco pulmonar curto. **B,** Secção coronal do coração mostrado em **A**. Observe a circulação sanguínea nesse coração *(setas)* e o defeito no septo ventricular. *AD*, átrio direito; *AE*, átrio esquerdo. **C,** As artérias pulmonares direita e esquerda originam-se próximas ao tronco arterioso. **D,** As artérias pulmonares originam-se independentemente dos lados do tronco arterioso. **E,** Nenhuma artéria pulmonar está presente; os pulmões são abastecidos pelas artérias brônquicas.

Estudos recentes indicam que a parada do desenvolvimento do trato de saída, **valvas semilunares** e saco aórtico no embrião precoce (dias 31-32), está envolvida na patogênese dos defeitos do tronco arterioso. O tipo comum de defeito do tronco arterioso é um único vaso arterial que se ramifica para formar o **tronco pulmonar** e **a aorta ascendente** (Fig. 13-31*A* e *B*). No próximo tipo mais comum de defeito do tronco arterioso, as artérias pulmonares direita e esquerda originam-se muito próximas da parede dorsal do tronco arterioso (Fig. 13-31*C*). Os tipos menos comuns estão ilustrados na Figura 13-31*D* e *E*.

Defeito do septo aortico pulmonar

O defeito do septo aortico pulmonar é uma condição rara na qual há uma abertura (**janela aórtica**) entre a aorta e o tronco pulmonar próximo à valva aórtica. O defeito aortico pulmonar resulta de um defeito localizado na formação do **septo aortico pulmonar**. A presença de valvas pulmonar e aórtica e um septo interventricular intacto diferencia esse defeito do defeito do tronco arterioso persistente.

Transposição de grandes artérias

A transposição de grandes artérias (TGA) é a causa comum de doença cardíaca cianótica em neonatos

(Fig. 13-32). TGA é frequentemente associada a outros defeitos cardíacos (p. ex., DSA e DSV). Em casos típicos, a aorta se localiza anterior e a direita do tronco pulmonar e origina-se do ventrículo direito morfológico, ao passo que o tronco pulmonar origina-se do ventrículo esquerdo morfológico. Os defeitos DSA e DSV associados permitem algumas trocas entre as circulações pulmonar e sistêmica.

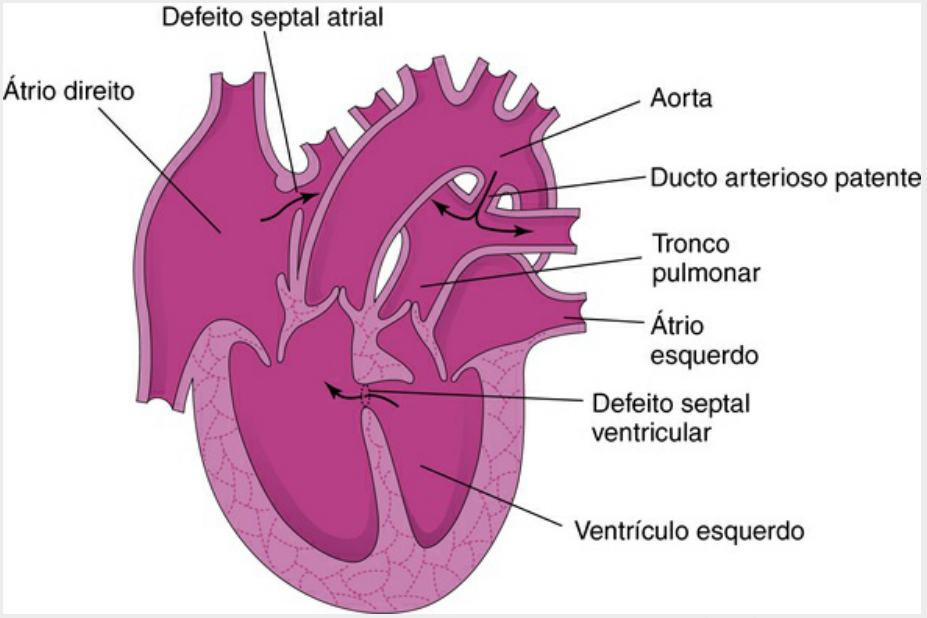


FIGURA 13-32 Desenho de um coração ilustrando a transposição de grandes artérias (TGA). Os defeitos septais ventricular e atrial permitem a mistura do sangue arterial e venoso. TGA é a causa mais comum e única de doença cardíaca cianótica em neonatos. Esse defeito congênito está frequentemente associado a outros defeitos cardíacos como mostrado (p. ex., defeito septal ventricular e defeito septal atrial).

Por causa desses defeitos anatômicos, o **sangue venoso sistêmico desoxigenado** que retorna ao átrio direito entra no ventrículo direito e, então, passa para o corpo através da aorta. O sangue venoso pulmonar oxigenado passa através do ventrículo esquerdo de volta para a circulação pulmonar. Com um forame oval patente e a obstrução do ducto arterioso, há certa mistura de sangue. Entretanto, na ausência de um forame oval patente, uma atriosseptoplastia por balão (criação de um espaço entre os átrios) é um recurso que permite a sobrevivência das crianças acometidas por facilitar o fluxo sanguíneo da esquerda para a direita enquanto se espera pela correção cirúrgica definitiva. Sem a correção cirúrgica da TGA, essas crianças geralmente morrem dentro de poucos meses.

Muitas tentativas têm sido realizadas para explicar a base da TGA, porém a **hipótese do crescimento conal** é a favorita de muitos pesquisadores. De acordo com essa explicação, o **septo aortico pulmonar** falha em seguir o curso espiral durante a divisão do bulbo cardíaco e do tronco arterioso. Acredita-se que esse defeito resulte da falha do **cone arterioso** em desenvolver-se normalmente durante a incorporação do bulbo cardíaco aos ventrículos. A migração defeituosa das células da crista neural está envolvida.

Divisão desigual do tronco arterioso

A divisão desigual do tronco arterioso resulta quando a divisão do tronco arterioso superior às valvas é desigual (Fig. 13-33A e 13-34*B* e *C*). Uma das grandes artérias é grande e a outra é pequena. Como resultado, o **septo aortico pulmonar** não está alinhado ao septo interventricular e um DSV se desenvolve; dos dois vasos, aquele com o maior diâmetro geralmente incorpora o DSV (Fig. 13-33*B*).

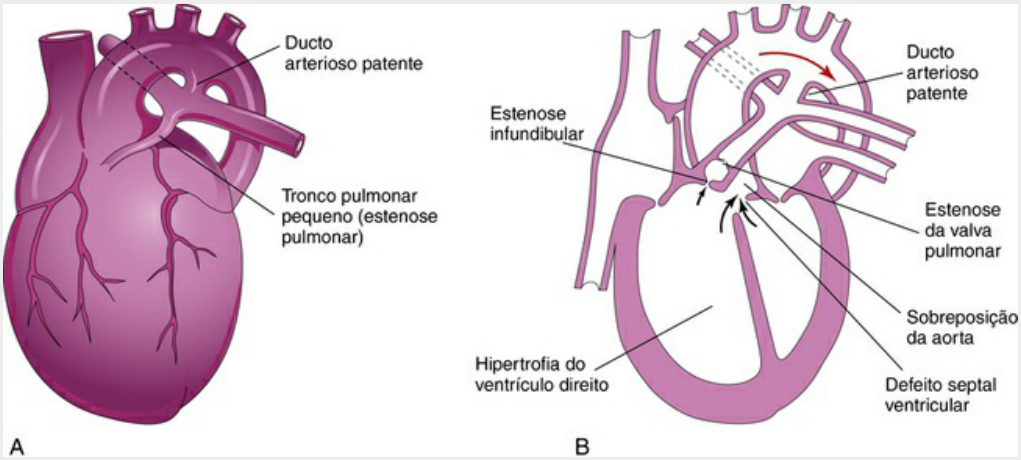


FIGURA 13-33 **A,** Desenho de um coração de criança mostrando um tronco pulmonar pequeno (estenose pulmonar), e uma aorta grande resultado de uma divisão desigual do tronco arterioso. Também há hipertrofia do ventrículo direito e um ducto arterioso patente. **B,** Secção frontal desse coração ilustrando a tetralogia de Fallot. Observe os quatro defeitos cardíacos dessa tetralogia: estenose da valva pulmonar, defeito septal ventricular, sobreposição da aorta e hipertrofia do ventrículo direito. As *setas* indicam o fluxo sanguíneo para os grandes vasos (aorta e tronco pulmonar).

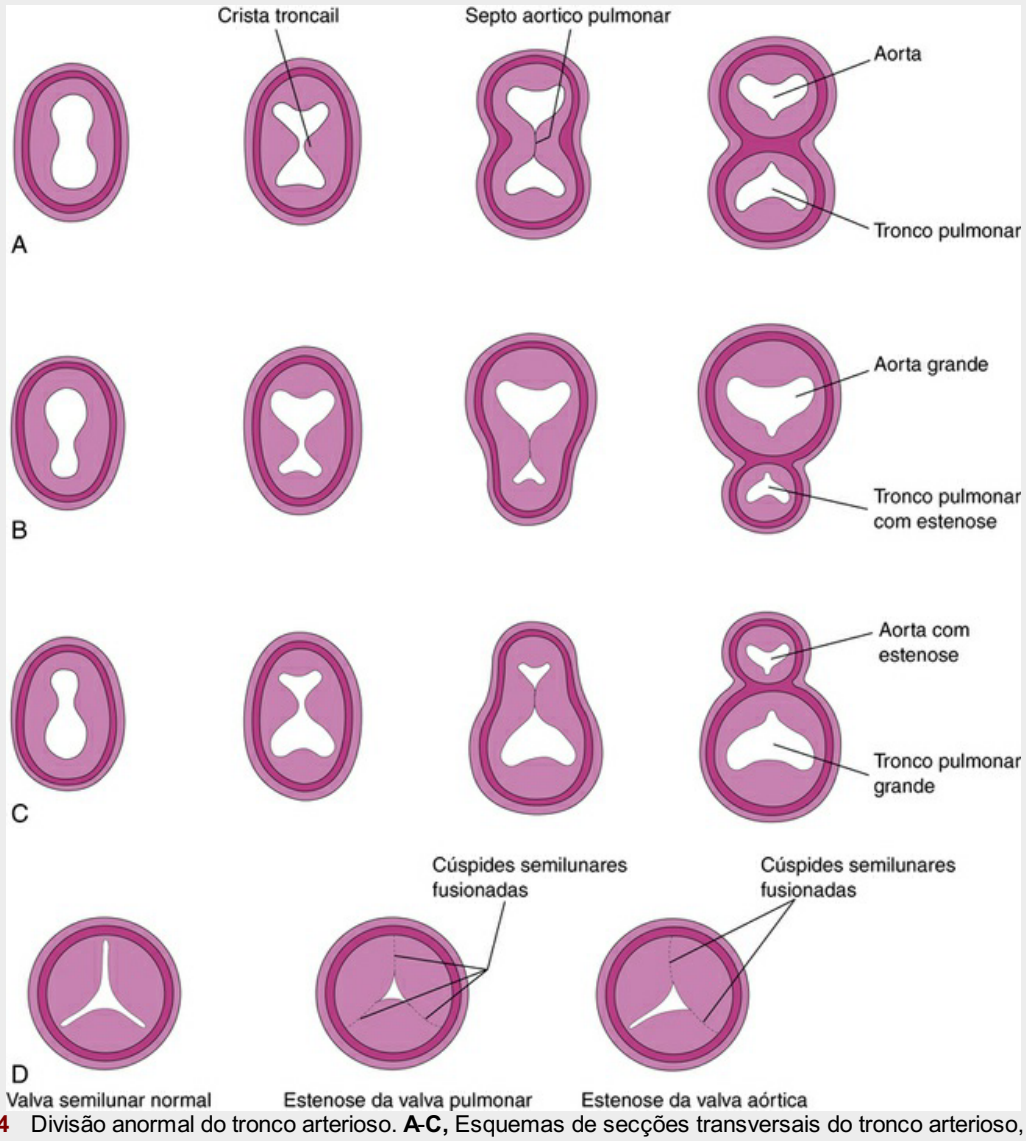


FIGURA 13-34 Divisão anormal do tronco arterioso. **A-C,** Esquemas de secções transversais do tronco arterioso, ilustrando a divisão normal e anormal do tronco arterioso. **A,** Normal. **B,** Divisão desigual do tronco arterioso resultando em um pequeno tronco pulmonar. **C,** Divisão desigual resultando em uma pequena aorta. **D,** Esquemas ilustrando uma valva semilunar normal e valvas pulmonar e aórtica estenosadas.

Na **estenose da valva pulmonar**, as cúspides da valva pulmonar são fusionadas para formar uma cúpula

com uma estreita abertura central (Fig. 13-34*D*).

Na **estenose infundibular**, o cone arterioso (infundíbulo) do ventrículo direito não está desenvolvido. Os dois tipos de estenose pulmonar podem ocorrer. Dependendo do grau da obstrução do fluxo sanguíneo, há um grau variável de hipertrofia (maior volume) do ventrículo direito (Fig. 13-33*A* e *B*).

Tetralogia de fallot

A tetralogia de Fallot é um grupo clássico de quatro defeitos cardíacos (Figs. 13-35 e 13-36, e também Fig. 13-33*B*) consistindo de:

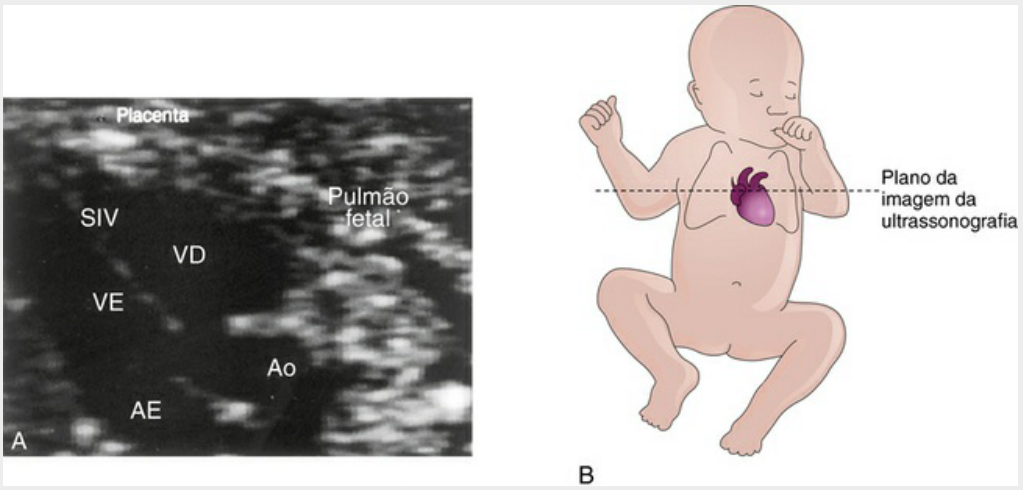


FIGURA 13-35 **A,** Imagem de ultrassom do coração de um feto de 20 semanas com tetralogia de Fallot. Observe que o grande deslocamento da aorta *(Ao)* sobrepõem o septo interventricular. Como resultado, ele recebe sangue do ventrículo esquerdo *(VE)* e ventrículo direito *(VD). AE*, átrio esquerdo; *SIV,* septo interventricular. **B,** Desenho de orientação.

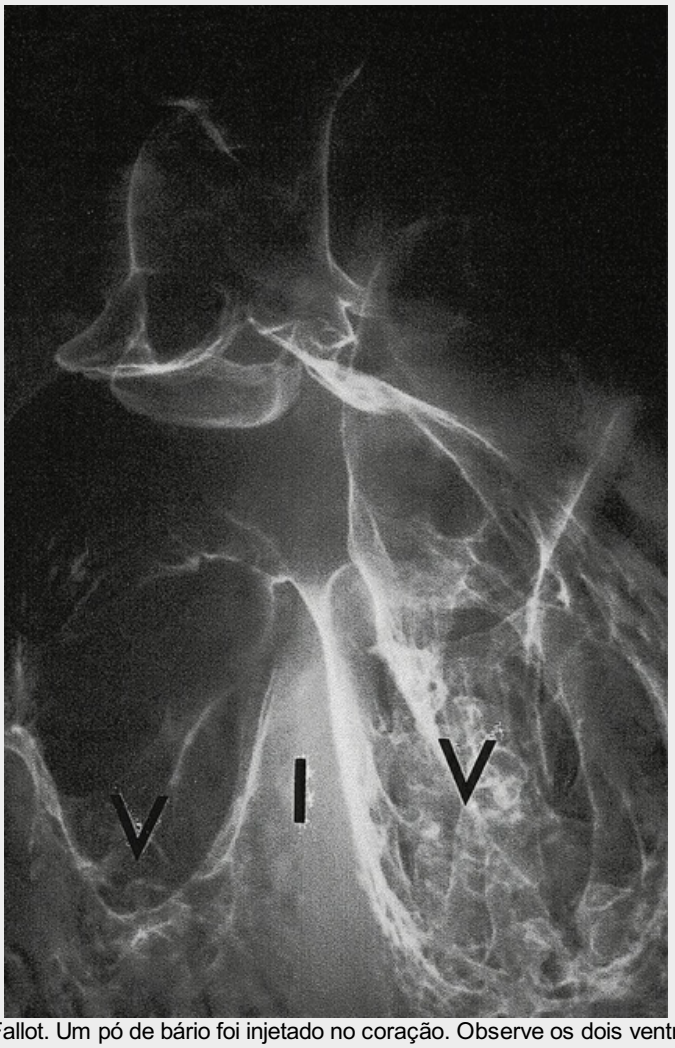


FIGURA 13-36 Tetralogia de Fallot. Um pó de bário foi injetado no coração. Observe os dois ventrículos *(V)*, septo interventricular *(I)*, defeito septal interventricular na margem superior e a origem da aorta acima do ventrículo direito (sobreposição da aorta). A artéria pulmonar principal não é visualizada.

- Estenose da artéria pulmonar (obstrução do fluxo de saída ventricular direito).
- Defeito do septo ventricular.
- Dextraposição da aorta (substituição ou sobreposição da aorta).
- Hipertrofia ventricular direita.

Nesses defeitos, o tronco pulmonar geralmente é pequeno (Fig. 13-33*A*) e pode haver vários graus de estenose da artéria pulmonar. A **cianose** (*oxigenação deficiente do sangue*) é um sinal óbvio da tetralogia, porém, não é comum estar presente no nascimento.

A tetralogia resulta quando a divisão do tronco arterioso é desigual e o tronco pulmonar é estenosado. A **atresia pulmonar com DSV** é uma forma extrema de tetralogia de Fallot; toda saída do ventrículo direito ocorre através da aorta. O fluxo sanguíneo pulmonar é dependente de um ducto arteriosopatente ou de vasos brônquicos colaterais. O tratamento inicial pode exigir a colocação cirúrgica de um desvio temporário, mas, em muitos casos, o reparo cirúrgico primário é o tratamento de escolha na infância precoce.

Estenose e atresia aórticas

Na **estenose da valva aórtica**, as margens da valva geralmente estão fusionadas para formar uma cúpula com uma abertura estreita (Fig. 13-34*D*). Esse defeito pode ser congênito ou se desenvolver após o nascimento. A estenose valvar causa uma sobrecarga de trabalho para o coração e resulta na **hipertrofia do ventrículo esquerdo** e **sons cardíacos** anormais **(sopros cardíacos)**.

Na estenose subaórtica, geralmente há uma faixa de tecido fibroso inferior à valva aórtica. O estreitamento da aorta resulta da persistência do tecido, que normalmente se degenera conforme a valva se forma. A **atresia aórtica** está presente quando a obstrução da aorta ou da sua valva é completa.

Síndrome do coração esquerdo hipoplásico

O ventrículo esquerdo é pequeno e não funcional (Fig. 13-37); o ventrículo direito mantém ambas as circulações pulmonar e sistêmica. O sangue passa através de um DSA ou de um forame oval dilatado do lado esquerdo para o lado direito do coração, se misturando com o sangue venoso sistêmico.

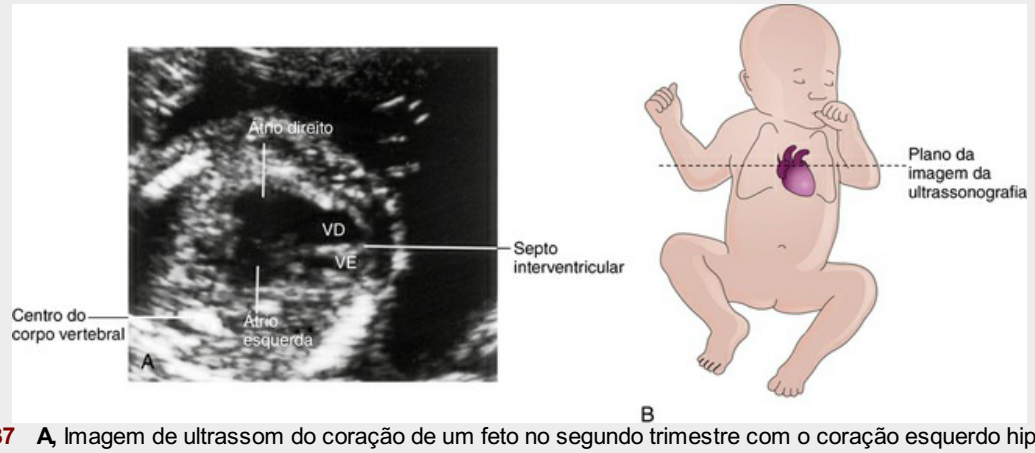


FIGURA 13-37 **A,** Imagem de ultrassom do coração de um feto no segundo trimestre com o coração esquerdo hipoplásico. Observe que o ventrículo esquerdo (VE) está bem menor que o ventrículo direito (VD). Essa é uma imagem oblíqua do tórax fetal através do eixo longo dos ventrículos. **B,** Desenho de orientação.

Além do ventrículo esquerdo subdesenvolvido, há uma atresia do orifício aórtico ou mitral e hipoplasia da aorta ascendente. Crianças com esse defeito severo geralmente morrem durante as primeiras semanas após o nascimento. Distúrbios na migração das células da crista neural, na função hemodinâmica, na apoptose e proliferação da matriz extracelular provavelmente são responsáveis pela patogênese de muitos DCCs, como essa síndrome.

Derivados das artérias do arco faríngeo

Conforme os arcos faríngeos se desenvolvem durante a quarta semana, eles são irrigados pelas artérias dos arcos faríngeos do **saco aórtico** (Fig. 13-38*B*). Células mesodérmicas migram dos arcos para o saco aórtico, conectando as artérias dos arcos faríngeos ao trato de saída. Essas artérias acabam na aorta dorsal no lado ipsilateral. Embora, geralmente, seis pares de artérias do arco desenvolvam-se, elas não estão presentes ao mesmo tempo (Fig. 13-38*B* e *C*). No momento que o sexto par de artérias do arco foi formado, os primeiros dois pares desapareceram (Fig. 13-38*C*). Durante a oitava semana, o **padrão arterial do arco faríngeo** primitivo é transformado na disposição arterial fetal final (Fig. 13-39*C*).

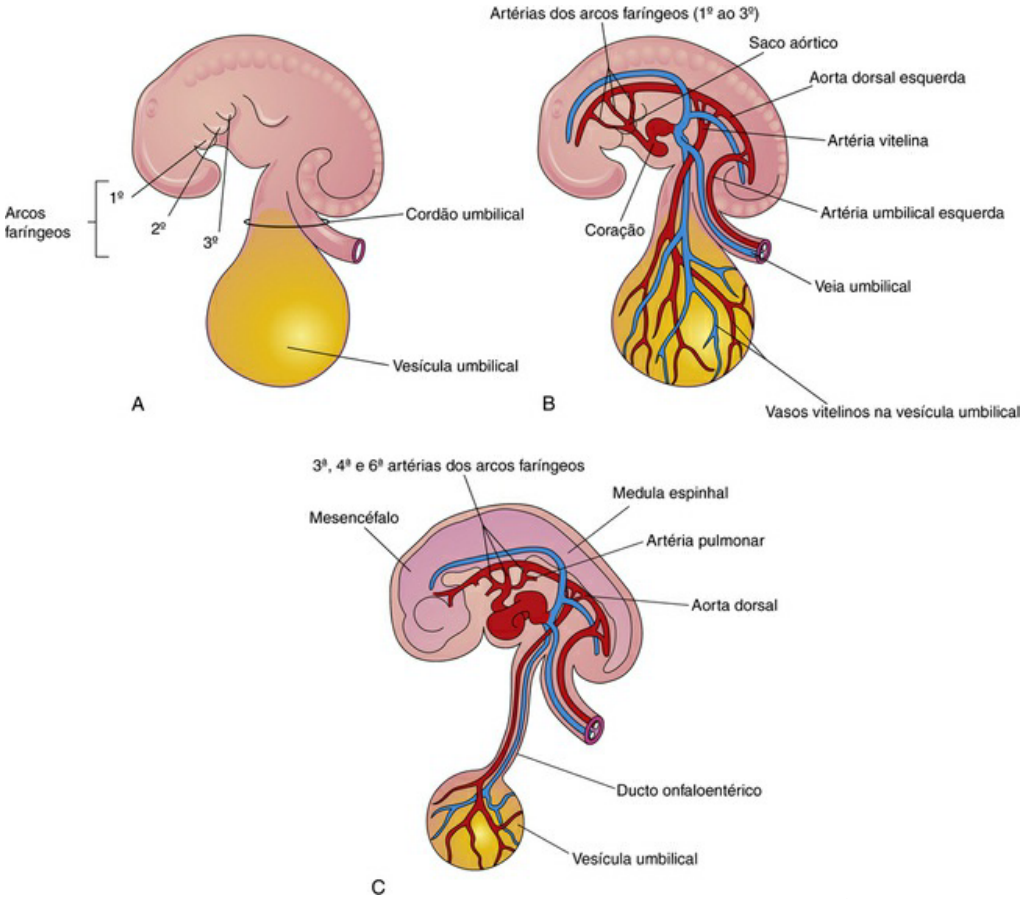


FIGURA 13-38 Arcos faríngeos e artérias dos arcos faríngeos. **A,** Lado esquerdo de um embrião (aproximadamente 26 dias). **B,** Desenho esquemático desse embrião mostrando as artérias esquerdas dos arcos faríngeos originando-se do saco aórtico, passando através dos arcos faríngeos e terminando na aorta dorsal esquerda. **C,** Um embrião (aproximadamente 37 dias) mostrando uma aorta dorsal única e a maior parte dos dois primeiros pares de artérias dos arcos faríngeos se degenerou.

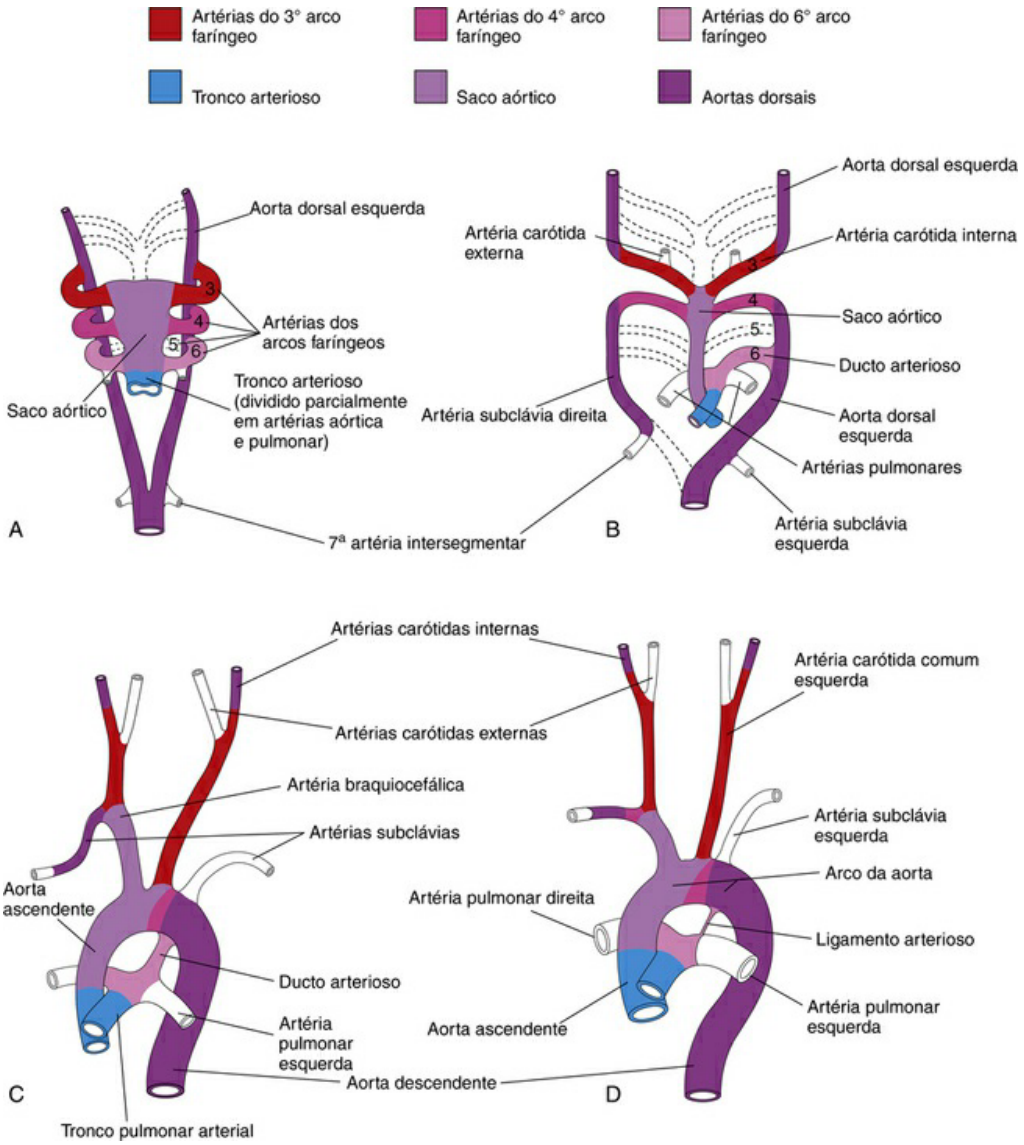


FIGURA 13-39 Desenhos esquemáticos ilustrando as alterações arteriais que ocorrem durante a transformação do tronco arterioso, saco aórtico, artérias dos arcos faríngeos e aorta dorsal no padrão arterial adulto. Os vasos que não estão coloridos não derivam dessas estruturas. **A,** Artérias dos arcos faríngeos com 6 semanas; nesse estágio, grande parte dos dois primeiros pares de artérias desapareceram. **B,** Artérias dos arcos faríngeos com 7 semanas; as partes da aorta dorsal e das artérias dos arcos faríngeos que normalmente desaparecem estão indicadas com *linhas pontilhadas*. **C,** Arranjo arterial com 8 semanas. **D,** Esquema dos vasos arteriais de uma criança de 6 meses de idade. Observe que a aorta ascendente e artérias pulmonares estão consideravelmente menores em C do que em D. Isso representa um fluxo relativo através desses vasos em diferentes estágios de desenvolvimento. Observe o grande tamanho do ducto arterioso em C e que ele é essencialmente uma continuação direta do tronco pulmonar. O ducto arterioso normalmente se torna funcionalmente fechado bem próximo dos primeiros dias após o nascimento. Finalmente o ducto arterioso se torna o ligamento arterioso, como mostrado em D.

Estudos moleculares indicam que o fator de transcrição Tbx1 regula a migração das células da crista neural que contribuem para a formação das artérias do arco faríngeo.

Derivados do Primeiro Par de Artérias do Arco Faríngeo

A maioria dessas artérias desaparece, porém, remanescentes delas formam parte das **artérias maxilares**, que suprem as orelhas, os dentes e músculos dos olhos e da face. Essas artérias também podem contribuir para a formação das **artérias carótidas externas** (Fig. 13-39*B*).

Derivados do Secundo Par de Artérias do Arco Faríngeo

Partes dorsais dessas artérias persistem e formam os troncos das **artérias estapédicas**; esses pequenos vasos correm pelos anéis dos estribos, um ossículo na orelha média (Fig. 18-18*C*).

Derivados do Terceiro Par de Artérias do Arco Faríngeo

As porções proximais dessas artérias formam as **artérias carótidas comuns**, que irrigam as estruturas na cabeça (Fig. 13-39*D*). As porções distais dessas artérias unem-se a **aorta** dorsal para formar as **artérias carótidas internas**, que irrigam a orelha média, as órbitas, o encéfalo, as meninges e a hipófise.

Derivados do Quarto Par de Artérias do Arco Faríngeo

A *quarta artéria do arco esquerdo* forma **parte do arco da aorta** (Fig. 13-39*C*). A parte proximal da artéria se desenvolve a partir do **saco aórtico** e a parte distal é derivada da **aorta dorsal esquerda**. A *artéria do quarto arco direito* se torna a **parte proximal da artéria subclávia direita**. A parte distal da artéria subclávia direita se forma a partir da **aorta dorsal direita** e **da sétima artéria intersegmentar direita**.

A artéria subclávia esquerda não é derivada da artéria do arco faríngeo; ela é formada a partir da **sétima artéria intersegmentar esquerda** (Fig. 13-39*A*). Conforme o desenvolvimento prossegue, o crescimento diferencial altera a origem da artéria subclávia esquerda cranialmente. Consequentemente, ela se localiza próxima à origem da artéria carótida comum esquerda (Fig. 13-39*D*).

Destino do Quinto Par de Artérias do Arco Faríngeo

Em aproximadamente 50% das vezes, o quinto par de artérias consiste de vasos rudimentares que logo se degeneram não deixando nenhum resto vascular. Nos outros 50% das pessoas, essas artérias não se desenvolvem.

Derivados do Sexto Par de Artérias do Arco Faríngeo

A **sexta artéria esquerda** se desenvolve da seguinte forma (Fig. 13-39*B* e *C*):

- A parte proximal da artéria persiste como a parte proximal da **artéria pulmonar esquerda**.
- A parte distal da artéria passa da artéria pulmonar esquerda para a aorta dorsal e forma um desvio pré-natal, o **ducto arterioso**.

A **sexta artéria direita** se desenvolve da seguinte forma:

- A parte proximal da artéria persiste como parte proximal da **artéria pulmonar direita**.
- A parte distal da artéria se degenera.

A transformação do sexto par de artérias explica porque o curso dos **nervos laríngeos recorrentes** difere nos dois lados. Esses nervos inervam o sexto par dos arcos faríngeos e formam uma alça na altura do sexto par de artérias em seu caminho para a laringe em desenvolvimento (Fig. 13-40*A*).

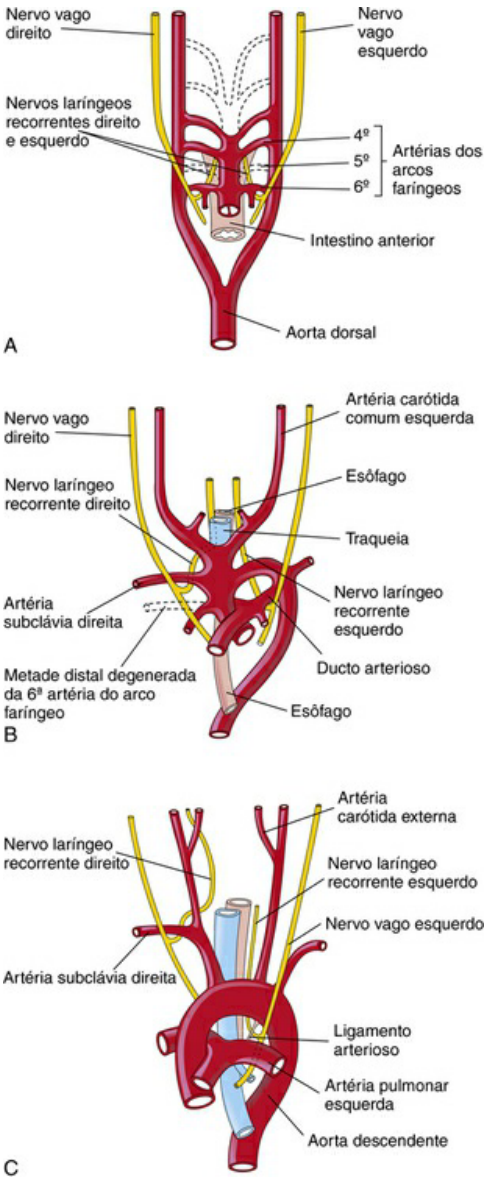


FIGURA 13-40 A relação dos nervos laríngeos recorrentes com as artérias dos arcos faríngeos. **A,** Com 6 semanas, mostrando os nervos laríngeos recorrentes em volta do sexto par de artérias do arco faríngeo. **B,** Com 8 semanas, mostrando o nervo laríngeo recorrente direito ao redor da artéria subclávia direita, e o nervo laríngeo recorrente esquerdo ao redor do ducto arterioso e do arco da aorta. **C,** Após o nascimento, mostrando o nervo laríngeo recorrente esquerdo ao redor do ligamento arterioso e do arco da aorta.

Na direita, por causa da degeneração da parte distal da sexta artéria direita, o nervo laríngeo recorrente direito se move superiormente e forma uma alça na altura da parte proximal da **artéria subclávia direita**, a derivada da quarta artéria (Fig. 13-40*B*). **Na esquerda**, o nervo laríngeo recorrente esquerdo forma uma alça ao redor do **ducto arterioso** formado pela parte distal da sexta artéria. Quando esse desvio arterial regride após o nascimento, o nervo permanece ao redor do **ligamento arterioso** (remanescente do ducto arterioso) e do arco da aorta (Fig. 13-40*C*).

Defeitos Congênitos das Artérias dos Arcos Faríngeos

Por causa das várias mudanças envolvidas na transformação do sistema arterial do arco faríngeo para o padrão arterial adulto, defeitos arteriais congênitos podem ocorrer. A maioria dos defeitos resulta da persistência de partes das artérias dos arcos faríngeos que geralmente desaparecem, ou do desaparecimento de partes que normalmente persistiriam.

Coarctação da aorta

A coarctação da aorta (constrição) ocorre em aproximadamente 10% das crianças com DCCs. A coarctação é caracterizada por uma constrição aórtica de comprimento variável (Fig. 13-41). A maioria das coarctações ocorre distal à origem da artéria subclávia esquerda na entrada do ducto arterioso (coarctação justaductal).

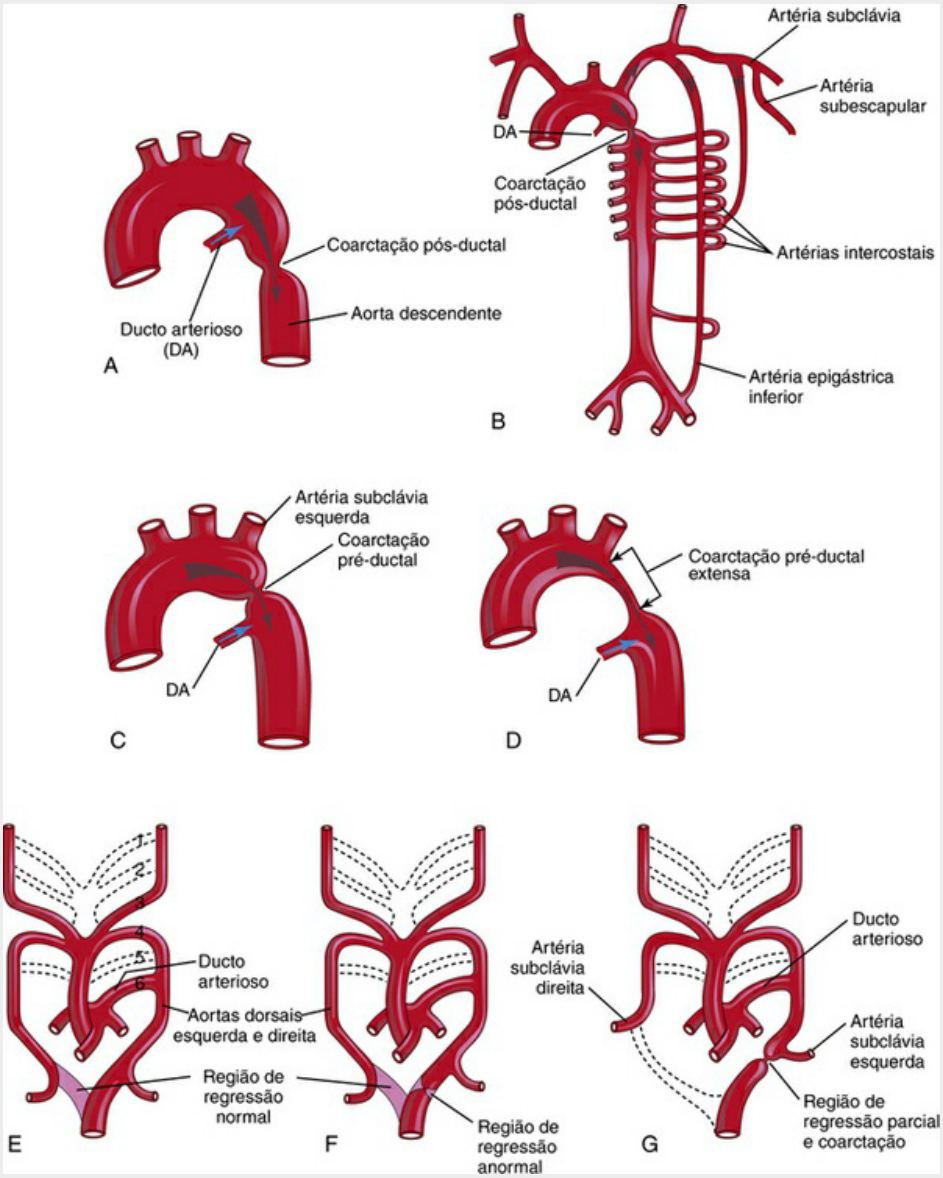


FIGURA 13-41 **A**, Coarctação pós-ductal da aorta. **B,** Representação das rotas comuns da circulação colateral que se desenvolve em associação com a coarctação pós-ductal da aorta. **C** e **D,** Coarctação pré-ductal. **E,** Esquema do padrão arterial do arco faríngeo em um embrião de 7 semanas, mostrando as regiões que regridem normalmente (ramos pontilhados das artérias). Observe que o segmento distal da aorta dorsal regride normalmente, conforme a artéria subclávia direita se desenvolve. **F,** Regressão anormal de um pequeno segmento distal da aorta dorsal esquerda. **G,** Estágio tardio mostrando a regressão anormal do segmento aparecendo como uma coarctação da aorta. Isto se move para a região do ducto arterioso com a artéria subclávia esquerda. Esses desenhos (**E-G**) ilustram uma hipótese a respeito da base embriológica da coarctação da aorta.

A classificação em coarctações pré e pós-ductais é comumente utilizada; entretanto, em 90% dos casos, a coarctação é na altura do ducto arterioso. A coarctação ocorre duas vezes mais em homens que em mulheres e está associada à valva aórtica mitral (bicúspide) em 70% (Fig. 13-12*E*).

Na **coarctação pós-ductal**, a constrição é distal ao ducto arterioso (Fig. 13-41*A* e *B*). Isso permite o desenvolvimento de uma circulação colateral durante o período fetal (Fig. 13-41*B*), contribuindo, assim, para a passagem do sangue para as partes inferiores do corpo.

Na **coarctação pré-ductal**, a constrição é proximal ao ducto arterioso (Fig. 13-41*C*). O segmento estreito pode ser extenso (Fig. 13-41*D*); antes do nascimento, o sangue flui através do ducto arterioso para a aorta descendente para a distribuição às partes inferiores do corpo.

Em uma criança com **coarctação aórtica** severa, o fechamento do ducto arterioso resulta em **hipoperfusão** e deterioração rápida da criança. Esses bebês geralmente recebem **prostaglandina E_2** em uma tentativa de abrir novamente o ducto arterioso e estabilizar um fluxo sanguíneo adequado aos membros inferiores. A coarctação da aorta pode ser uma característica da síndrome de Turner (Capítulo 20, Fig. 20-3 e 20-4). Essa e outras observações sugerem que fatores genéticos e/ou ambientais causam a coarctação.

Existem três visões principais a respeito das bases embriológicas da coarctação da aorta:

- Durante a formação do arco da aorta, o tecido muscular do ducto arterioso pode ser incorporado à parede da aorta; então, quando o ducto arterioso se comprime ao nascimento, o músculo ductal na aorta também se comprime, formando a coarctação.
- Pode haver a involução anormal de um pequeno segmento da aorta dorsal esquerda (Fig. 13-41*F*). Posteriormente, esse segmento estenótico (região de coarctação) move-se cranialmente com a artéria subclávia esquerda (Fig. 13-41*G*).
- Durante a vida fetal, o segmento do arco da aorta entre a artéria subclávia esquerda e o ducto arterioso normalmente é estreito, pois ele transporta pouco sangue. Após o fechamento do ducto arterioso, essa região estreita (istmo) normalmente aumenta até que tenha o mesmo diâmetro da aorta. Se o istmo persiste, forma-se uma coarctação.

Artéria dupla do arco faríngeo

A artéria dupla do arco faríngeo é uma anomalia rara que é caracterizada por um **anel vascular** ao redor da traqueia e do esôfago (Fig. 13-42*B*). Podem ocorrer graus variáveis da compressão dessas estruturas em crianças. Se a compressão é significativa, ela causa um chiado na respiração que são agravadas por choro, alimentação e flexão do pescoço. O anel vascular é resultado de uma falha no desaparecimento da parte distal da aorta dorsal direita (Fig. 13-42*A*); como resultado, se formam arcos direito e esquerdo. Geralmente, o arco direito da aorta é maior e passa posterior à traqueia e ao esôfago (Fig. 13-42*B*).

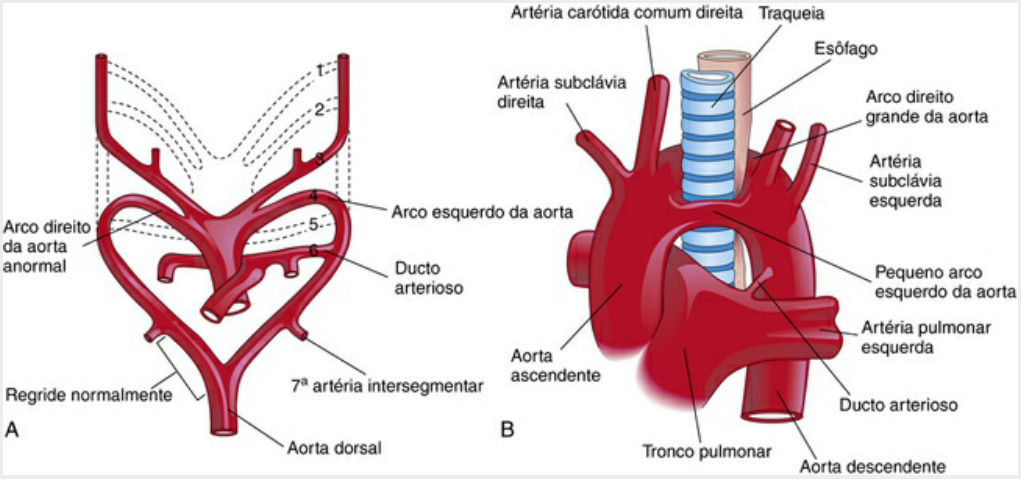


FIGURA 13-42 **A,** Desenho das artérias embrionárias dos arcos faríngeos ilustrando as bases embriológicas dos arcos da aorta direito e esquerdo (arco duplo da aorta). **B,** Um grande arco direito da aorta e um pequeno arco esquerdo da aorta originam-se da aorta ascendente, formando um anel vascular ao redor da traqueia e do esôfago. Observe que há uma compressão do esôfago e da traqueia. As artérias carótida comum direita e subclávia originam-se separadamente a partir de um grande arco direito da aorta.

Arco direito da aorta

Quando toda a aorta dorsal direita persiste (Fig. 13-43*A* e *B*) e a parte distal da aorta dorsal esquerda involui, resulta em um arco direito da aorta. Existem dois tipos principais:

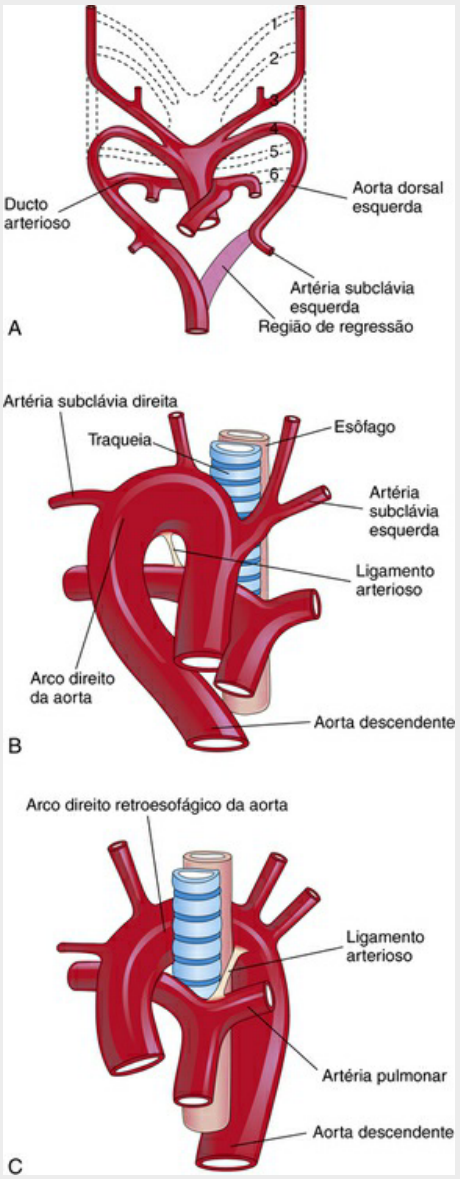


FIGURA 13-43 **A,** Esquema das artérias dos arcos faríngeos mostrando a regressão normal da porção distal da aorta dorsal esquerda. Existe também a persistência de toda a aorta dorsal direita e a porção distal da sexta artéria direita do arco faríngeo. **B,** Artéria do arco faríngeo direita sem um componente retroesofágico. **C,** Arco direito da aorta com um componente retroesofágico. O arco direito anormal da aorta e do ligamento arterioso (remanescente pós-natal do ducto arterioso) formam um anel que comprime o esôfago e a traqueia.

- **Arco direito da aorta sem um componente retroesofágico** (Fig. 13-43*B*). O ducto arterioso ou ligamento arterioso passa da artéria pulmonar direita para o arco direito da aorta. Devido a não formação do anel vascular, essa condição geralmente é assintomática.
- **Arco direito da aorta com componente retroesofágico** (Fig. 13-43*C*). Originalmente, um pequeno arco esquerdo da aorta provavelmente involui, deixando o arco direito da aorta posterior ao esôfago. O ducto arterioso (ligamento arterioso) se adere à parte distal do arco da aorta e forma um anel, que pode constringir o esôfago e a traqueia.

Artéria subclávia direita anômala

A artéria subclávia direita origina-se da parte distal do arco da aorta e passa posterior à traqueia e ao esôfago para irrigar o membro superior direito (Figs. 13-44 e 13-45). Uma **artéria subclávia direita retroesofágica** ocorre quando a quarta artéria direita do arco faríngeo e a aorta dorsal direita desaparecem cranial à sétima artéria intersegmental. Como resultado, a artéria subclávia direita se forma a partir da sétima artéria intersegmental direita e da parte distal da aorta dorsal direita. Conforme o desenvolvimento prossegue, o crescimento diferencial altera a origem da artéria subclávia direita cranialmente até que se localize próxima à origem da artéria subclávia esquerda.

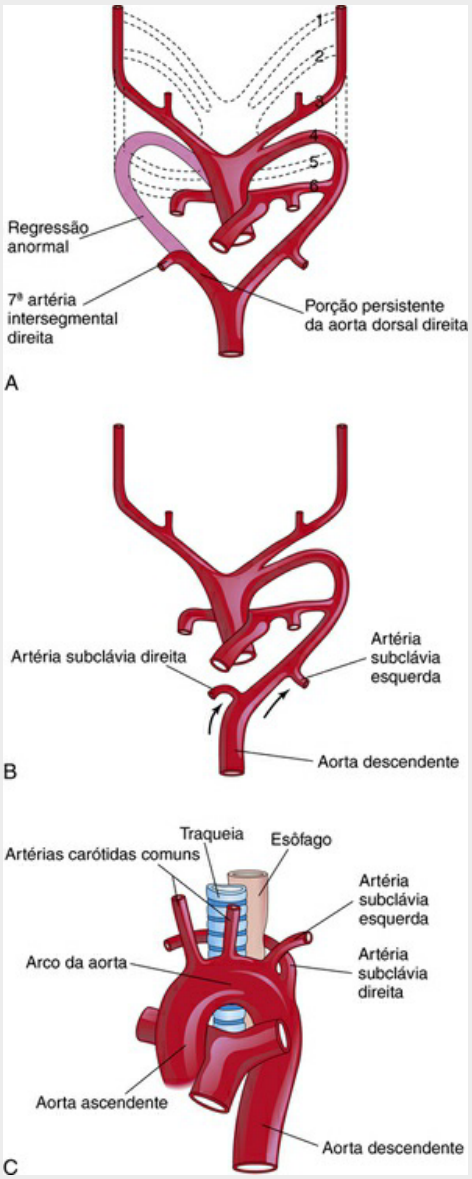


FIGURA 13-44 Esquemas ilustrando a possível base embriológica da origem anormal da artéria subclávia direita. **A,** A artéria do quarto arco faríngeo direito e a porção cranial da aorta dorsal direita regrediram. Como resultado, a artéria subclávia direita se forma a partir da sétima artéria intersegmental direita e do segmento distal da aorta dorsal direita. **B,** Conforme o arco da aorta se forma, a artéria subclávia direita é movida cranialmente *(setas)* com a artéria subclávia esquerda. **C,** A artéria subclávia direita anormal origina-se da aorta e passa posterior à traqueia e ao esôfago.

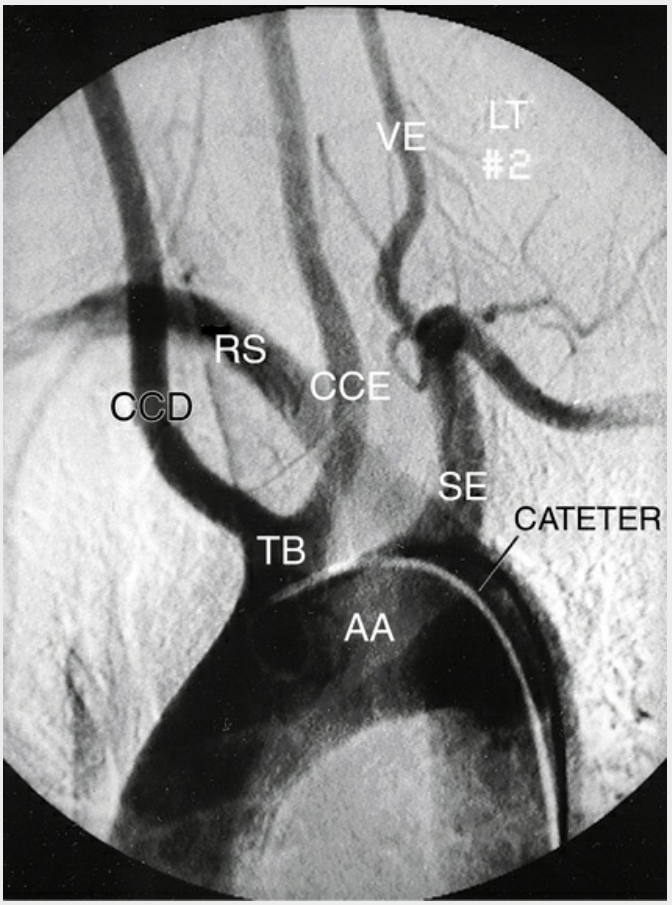


FIGURA 13-45 Origem anormal da artéria subclávia direita. Essa vista oblíqua anterior esquerda de uma arteriograma do arco aórtico mostra ambas artérias carótidas comuns originando-se de um tronco comum (TB) do arco da aorta. A origem da artéria subclávia direita (SD) é distal da origem separada da artéria subclávia esquerda (SE), porém está sobreposta nessa visualização. A artéria subclávia direita então corre cranialmente e para a direita, posterior ao esôfago e à traqueia. *AA*, Arco da aorta; *CCD*, artéria carótida comum direita; *CCE*, carótida comum esquerda (artéria); *LT#2*, lado esquerdo, visualização número 2; *TB*, tronco braquiocefálico; *VE*, artéria vertebral esquerda.

Embora uma artéria subclávia direita anômala seja bastante comum e sempre forme um anel vascular, ela raramente tem importância clínica, pois o anel geralmente não é apertado o bastante para constringir muito o esôfago e a traqueia.

Circulação fetal e neonatal

O **sistema cardiovascular fetal** é designado para servir as necessidades pré-natais e permitir modificações ao nascimento que estabelecem o padrão circulatório neonatal (Figs. 13-46 e 13-47). A boa respiração no período neonatal (1 a 28 dias) é dependente de alterações circulatórias normais que ocorrem no nascimento, que resulta na oxigenação do sangue nos pulmões quando o sangue fetal interrompe seu fluxo através da placenta. Na vida pré-natal, os pulmões não fornecem troca gasosa e os vasos pulmonares estão **vasoconstritos** (estreitados). As três estruturas vasculares mais importantes na transição da circulação são o ducto venoso, o forame oval e o ducto arterioso.

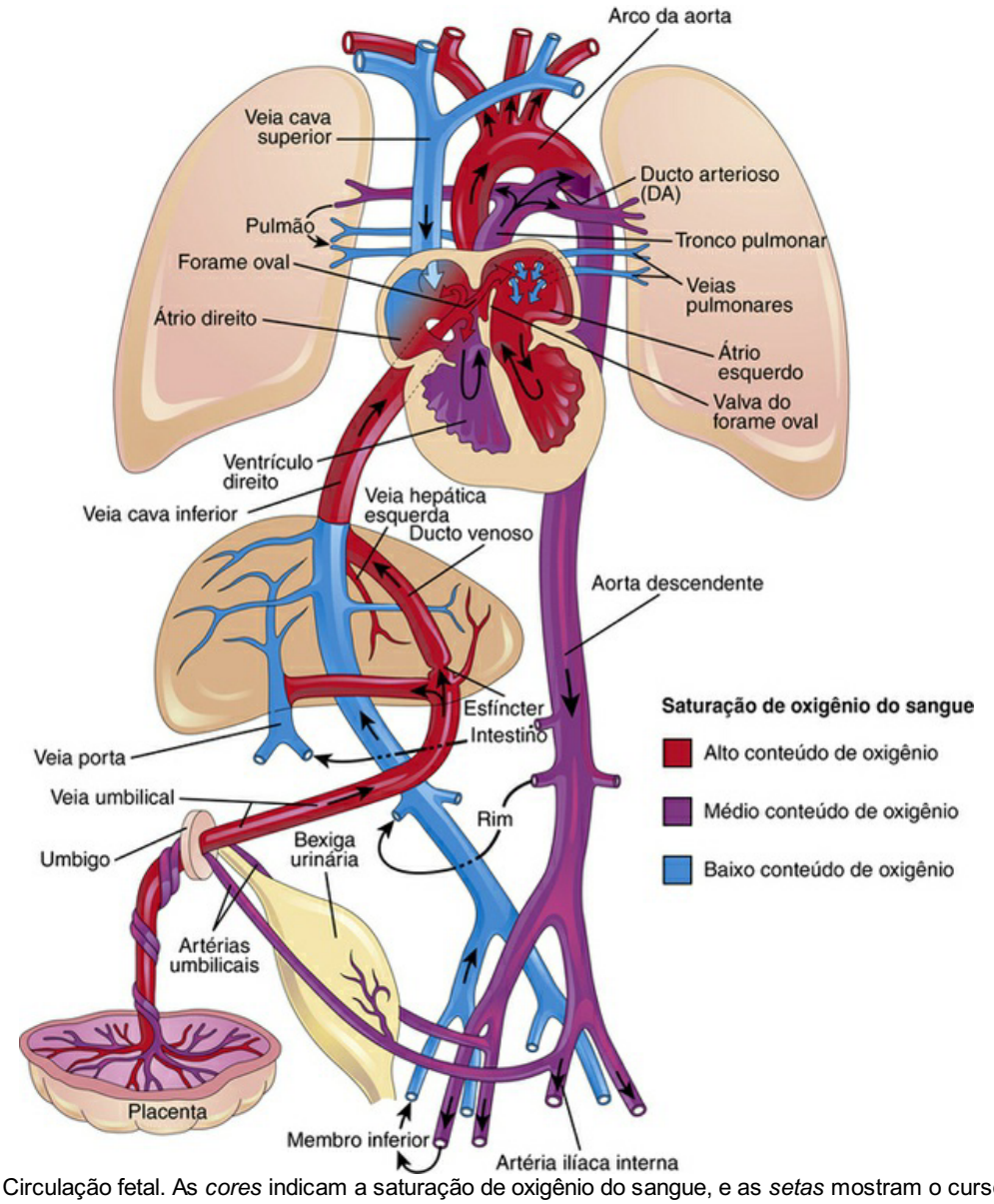


FIGURA 13-46 Circulação fetal. As *cores* indicam a saturação de oxigênio do sangue, e as *setas* mostram o curso sanguíneo da placenta para o coração. Os órgãos não estão desenhados em escala. Uma pequena quantidade de sangue, bem oxigenado da veia cava inferior, permanece no átrio direito e se mistura ao sangue pobremente oxigenado da veia cava superior. O sangue com teor médio de oxigenação, então, passa para o ventrículo direito. Observe que três desvios permitem que a maioria do sangue seja desviada do fígado e dos pulmões: (1) ducto venoso, (2) forame oval e (3) ducto arterioso. O sangue pobre em oxigênio retorna à placenta para oxigenação e nutrição através das artérias umbilicais.

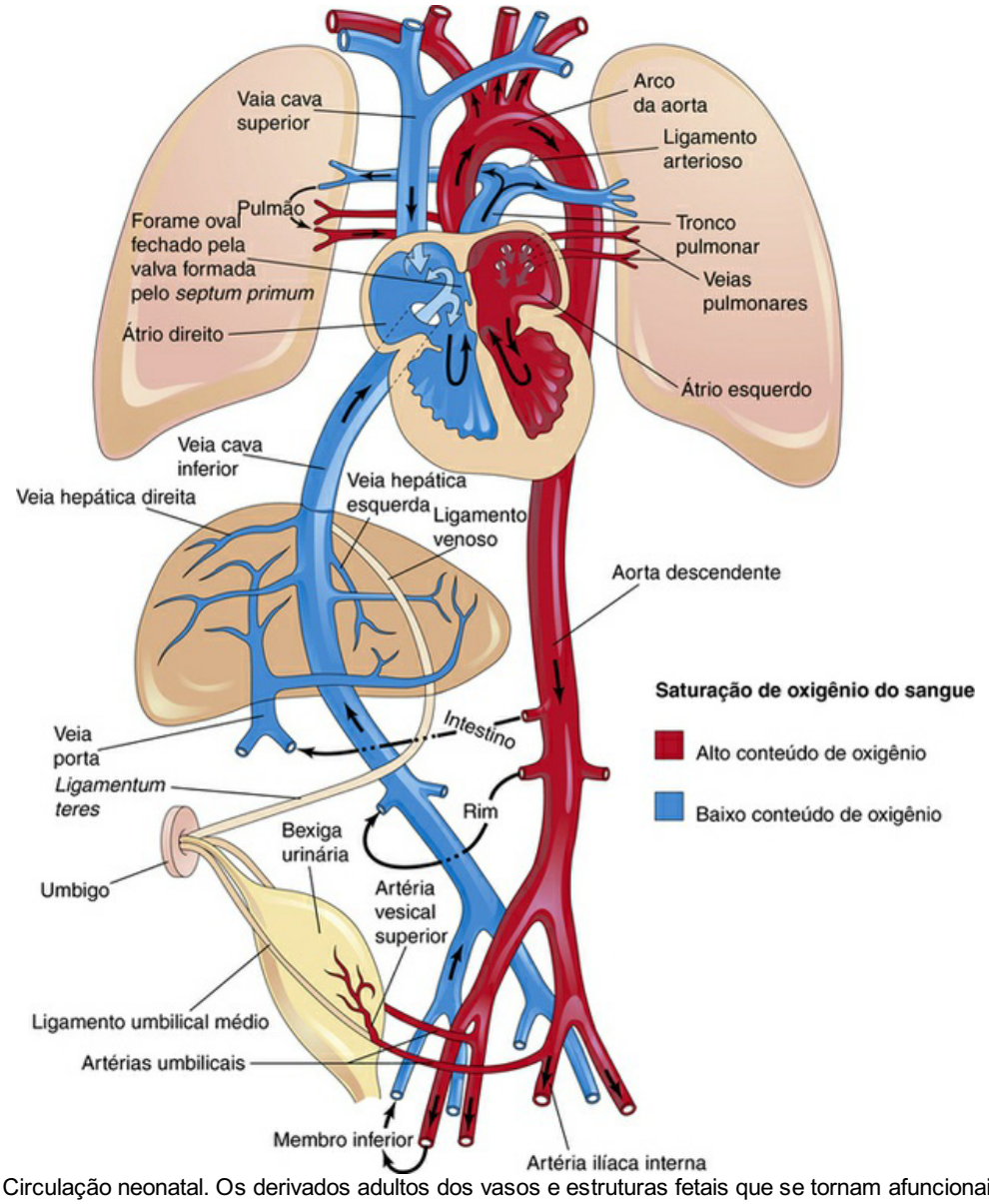


FIGURA 13-47 Circulação neonatal. Os derivados adultos dos vasos e estruturas fetais que se tornam afuncionais no momento do nascimento estão representados. As *setas* indicam o curso do sangue no neonato. Os órgãos não estão desenhados em escala. Após o nascimento, os três desvios que encurtam o caminho do sangue durante a vida fetal cessam sua função, e as circulações pulmonar e sistêmica se separam.

Circulação Fetal

O Sangue altamente oxigenado e rico em nutrientes retorna da placenta sob alta pressão para a **veia umbilical** (Fig. 13-46). Ao aproximar-se do fígado, aproximadamente metade do sangue passa diretamente para o **ducto venoso**, um vaso fetal que conecta a veia umbilical à VCI (Figs. 13-48 e 13-49); consequentemente, esse sangue não passa pelo fígado. A outra metade do sangue na veia umbilical flui para os sinusoides do fígado e entra na VCI através das **veias hepáticas**.

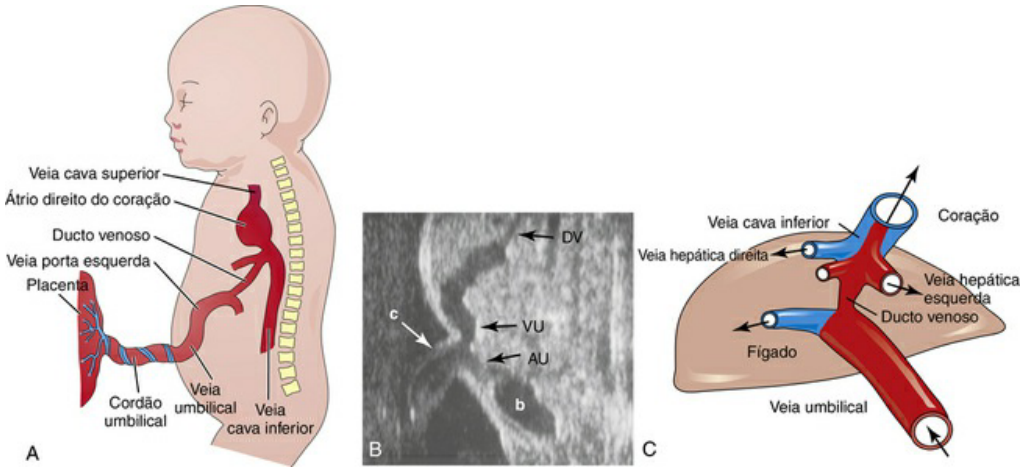


FIGURA 13-48 **A,** Ilustração do curso da veia umbilical a partir do cordão umbilical para o fígado. **B,** Imagem de ultrassom mostrando o cordão umbilical e o curso de seus vasos no embrião. *b*, *Bexiga; c,* cordão umbilical; *DV*, ducto venoso; *AU*, artéria umbilical; *VU*, veia umbilical. **C,** Apresentação esquemática da relação entre o ducto venoso, veia umbilical, veias hepáticas e veia cava inferior. O sangue oxigenado é codificado em *vermelho*. (**B,** De Goldstein RB: Ultrasound evaluation of the fetal abdomen. In Callen PW, editor: *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*, ed 3, Philadelphia, 1996, Saunders. **C**, De Tekay A, Campbell S: Doppler ultrasonography in obstetrics. In Callen PW, editor: *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*, ed 4, Philadelphia, 2000, Saunders.)

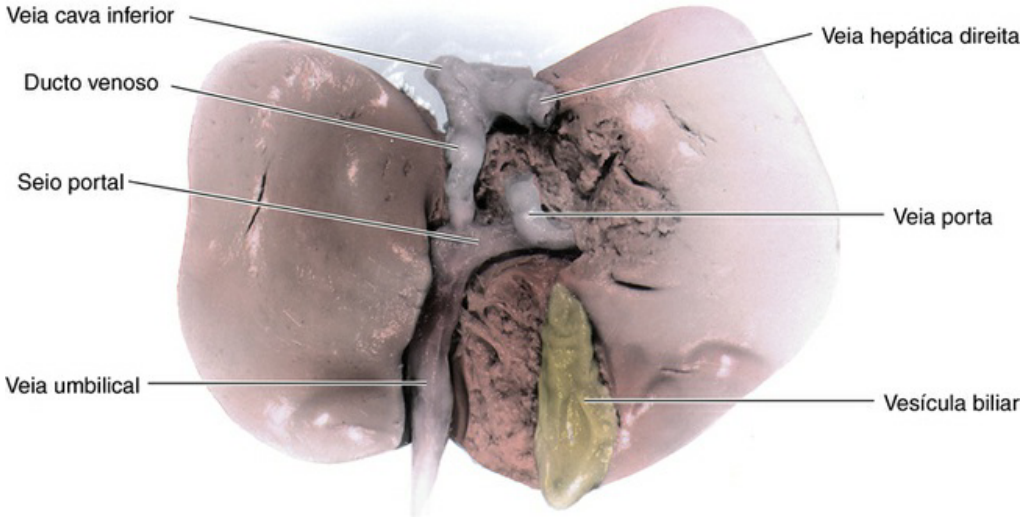


FIGURA 13-49 Superfície visceral dissecada do fígado fetal. Aproximadamente 50% do sangue venoso umbilical desviam-se do fígado e se unem a veia cava inferior através do ducto venoso.

O fluxo sanguíneo através do ducto venoso é regulado por um mecanismo esfincteriano próximo à veia umbilical. Quando o esfíncter contrai, mais sangue é desviado para a veia porta e sinusoides hepáticos, e menos para o ducto venoso (Fig. 13-49). Embora um esfíncter anatômico no ducto venoso tenha sido descrito, sua presença não é aceita universalmente. Entretanto, geralmente se aceita que há um esfíncter fisiológico que previne a sobrecarga do coração quando o fluxo venoso na veia umbilical está elevado (p. ex., durante as contrações uterinas).

Após um curso pequeno na VCI, o sangue entra no átrio direito do coração. Devido à VCI também conter sangue pobremente oxigenado a partir dos membros inferiores, abdome e pelve, o sangue entrando no átrio direito não está tão bem oxigenado quanto o sangue na veia umbilical; porém, ele ainda possui um alto teor de oxigênio (Fig. 13-46). A maioria do sangue da VCI é direcionada pela **crista dividens** (margem inferior do *septum secundum*) através do forame oval para o átrio esquerdo (Fig. 13-50). Aqui ele se mistura com uma quantidade relativamente pequena de sangue pobremente oxigenado, retornando dos pulmões através das veias pulmonares. Os pulmões do feto usam o oxigênio do sangue em vez de devolvê-lo. Então, a partir do átrio esquerdo, o sangue passa para o ventrículo esquerdo e sai através da aorta ascendente.

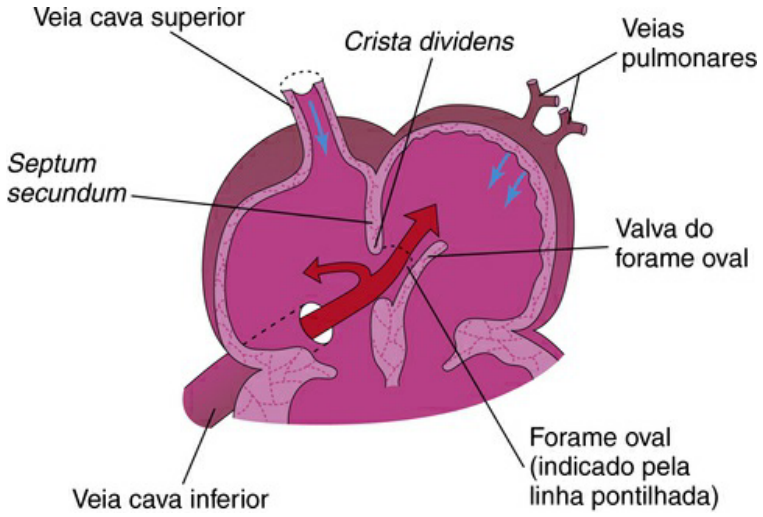


FIGURA 13-50 Diagrama esquemático do fluxo sanguíneo através dos átrios fetais ilustrando como a *crista dividens* (margem inferior do *septum secundum*) separa o sangue chegando da veia cava inferior em dois fluxos. O maior fluxo passa através do forame oval para o átrio esquerdo, onde ele se mistura com uma pequena quantidade de sangue pobremente oxigenado que vem dos pulmões através das veias pulmonares. O fluxo menor de sangue da veia cava inferior permanece no átrio direito e se mistura com o sangue pobremente oxigenado da veia cava superior e do seio coronário.

As artérias do coração, pescoço, cabeça e membros superiores recebem sangue bem oxigenado da aorta ascendente. O fígado também recebe sangue bem oxigenado da veia umbilical (Figs. 13-48 e 13-49). Uma pequena quantidade de sangue bem oxigenado da VCI no átrio direito, que não entra no forame oval, se mistura com o sangue pouco oxigenado da VCS e do seio coronário, e passa para o ventrículo direito. Esse sangue, que possui um teor médio de oxigênio, sai através do tronco pulmonar.

Aproximadamente 10% desse fluxo sanguíneo vão para os pulmões; a maioria do sangue passa através do **ducto arterioso** para a aorta ascendente do feto e retorna à placenta através das artérias umbilicais (Fig. 13-46). O ducto arterioso protege os pulmões da sobrecarga circulatória e permite que o ventrículo direito se fortaleça na preparação para o funcionamento em plena capacidade no nascimento. Devido à alta resistência vascular pulmonar na vida fetal, o fluxo sanguíneo é baixo. Aproximadamente 10% do sangue da aorta ascendente entram na aorta descendente; 65% do sangue na aorta descendente passam para as artérias umbilicais e retornam para a placenta para reoxigenação. Os 35% de sangue restantes na aorta descendente abastecem as vísceras e a parte inferior do corpo.

Circulação Neonatal Transitória

Importantes ajustes circulatórios ocorrem no nascimento, quando a circulação do sangue fetal através da placenta é interrompida e os pulmões do neonato se expandem e começam a funcionar (Fig. 13-47). Assim que o bebê nasce, o forame oval, o ducto arterioso e vasos umbilicais não são mais necessários. O esfíncter no ducto venoso se contrai; assim; todo sangue que entra no fígado passa através dos sinusoides hepáticos. A oclusão da circulação placentária causa uma diminuição imediata na pressão sanguínea na VCI e no átrio direito.

A aeração dos pulmões no nascimento está associada:

- À redução dramática na resistência vascular pulmonar.
- À elevação acentuada no fluxo sanguíneo pulmonar.
- Ao adelgaçamento progressivo das paredes das artérias pulmonares.

O adelgaçamento das paredes arteriais resulta principalmente do alongamento dos pulmões no nascimento.

Devido ao elevado fluxo sanguíneo pulmonar e à perda do fluxo da veia umbilical, a pressão no átrio esquerdo é maior que àquela do átrio direito. A elevada pressão no átrio esquerdo fecha funcionalmente o **forame oval**, pressionando a valva do forame contra o *septum secundum* (Fig. 13-47). A saída do ventrículo direito agora flui para o tronco pulmonar. Devido à resistência vascular pulmonar ser menor que à resistência vascular sistêmica, o fluxo sanguíneo no ducto arterioso inverte, passando da aorta descendente para o tronco pulmonar.

A parede ventricular direita é mais espessa que a parede ventricular esquerda em fetos e neonatos, pois o ventrículo direito trabalha mais no útero. Ao final do primeiro mês, a parede ventricular esquerda está mais espessa que a parede ventricular direita, pois o ventrículo esquerdo está trabalhando mais agora. A parede ventricular direita se torna mais fina devido à atrofia associada à carga de trabalho mais leve.

O ducto arterioso se fecha ao nascimento, porém uma pequena quantidade de sangue pode continuar a ser

desviada através do ducto arterioso da aorta para o tronco pulmonar por 24 a 48 horas em um neonato a termo. Ao final das 24 horas, 20% dos ductos estão funcionalmente fechados; em 48 horas, cerca de 80% estão fechados; e em 96 horas, 100% estão fechados. Em neonatos prematuros e naqueles com **hipóxia persistente** (**oxigênio reduzido**), o ducto arterioso pode permanecer aberto por mais tempo.

Em neonatos a termo, o oxigênio é o fator mais importante no controle do fechamento do ducto arterioso; o oxigênio parece ser mediado pela **bradicinina**, uma substância liberada dos pulmões durante a inflação inicial. A bradicinina possui efeitos contráteis potentes na musculatura lisa. A ação dessa substância parece ser dependente de um elevado teor de oxigênio no sangue da aorta, resultado da aeração dos pulmões ao nascimento. Quando a pO_2 do sangue passando através do ducto arterioso atinge aproximadamente 50 mmHg, a parede do ducto arterioso contrai. Os mecanismos pelos quais o oxigênio causa a constrição do ducto não são bem conhecidos.

Os efeitos do oxigênio na musculatura lisa do ducto podem ser diretos ou mediados por seus efeitos na secreção de prostaglandina E_2. O *TGF-β* provavelmente está envolvido no fechamento anatômico do ducto arteriosoapós o nascimento. Durante a vida fetal, a obstrução do ducto arterioso é controlada pelo baixo teor de oxigênio no sangue passando através dele e por **prostaglandinas** produzidas endogenamente que atuam na musculatura lisa da parede do ducto arterioso. As prostaglandinas causam o relaxamento do ducto arterioso. A **hipóxia** e outras influências mal definidas causam a produção local de prostaglandina E_2 e prostaciclina I_2, que mantêm o ducto arterioso aberto. Inibidores da síntese de prostaglandina, tais como a **indometacina**, podem causar a constrição de um ducto arterioso persistente em neonatos prematuros.

As artérias umbilicais se comprimem no nascimento, prevenindo a perda de sangue do neonato. Devido ao cordão umbilical não estar apertado por um minuto ou mais, o fluxo sanguíneo através da veia umbilical continua transferindo sangue bem oxigenado fetal da placenta para o neonato. *A mudança do padrão da circulação sanguínea fetal para a adulta não é um acontecimento repentino*. Algumas mudanças ocorrem com a primeira respiração; outras acontecem por horas ou dias. Durante a fase de transição, pode haver um fluxo da direita para a esquerda através do forame oval. O fechamento dos vasos fetais e do forame oval é, inicialmente, uma mudança funcional. Posteriormente, o fechamento anatômico resulta da proliferação de tecidos fibrosos.

Derivados de Vasos e Estruturas Fetais

Por causa das mudanças no sistema cardiovascular ao nascimento, alguns vasos e estruturas não são mais necessárias. Por um período de meses, esses vasos fetais formam ligamentos não funcionais. Estruturas fetais, como o forame oval, persistem como vestígios anatômicos (p. ex., fossa oval, Fig. 13-52).

Veia Umbilical e Ligamento Redondo do Fígado

A veia umbilical permanece patente por um período considerável e pode ser utilizada para transfusões de troca de sangue durante o período neonatal inicial (primeiras quatro semanas). Essas transfusões frequentemente são realizadas para prevenir danos cerebrais e morte em neonatos com anemia (nos quais o sangue é deficiente em hemácias) resultando na **eritroblastose fetal** (uma anemia hemolítica grave). Nessas transfusões, a maioria do sangue do neonato é substituída pelo sangue do doador.

O lúmen da veia umbilical geralmente não desaparece completamente; nesses neonatos, o ligamento redondo pode ser canulado, se necessário, para injeção de meio de contraste ou drogas quimioterápicas. A porção intra-abdominal da veia umbilical finalmente se torna o **ligamento redondo do fígado** (*ligamentum teres*) (Fig. 13-47), que passa do umbigo à **porta hepática** (fissura na superfície visceral do fígado); aqui ele se liga ao ramo esquerdo da veia porta (Fig. 13-51).

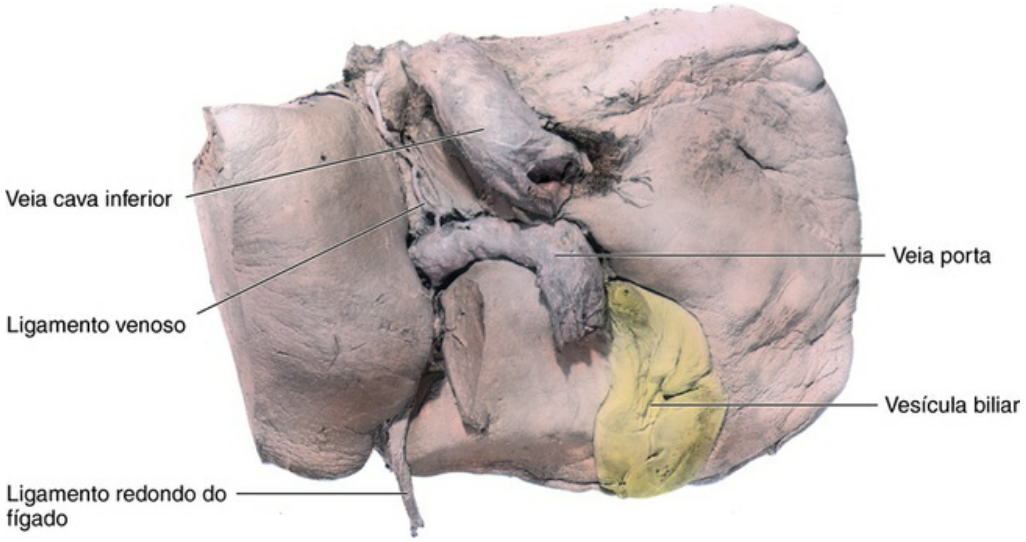


FIGURA 13-51 Superfície visceral dissecada de um fígado adulto. Observe que a veia umbilical está representada pelo ligamento redondo do fígado e do ducto venoso pelo ligamento venoso.

Ducto Venoso e Ligamento Venoso

O ducto venoso se torna o **ligamento venoso**; esse ligamento passa através do fígado a partir do ramo esquerdo da veia porta e se liga à **VCI** (Fig. 13-51).

Artérias Umbilicais e Ligamentos Abdominais

A maioria das partes intra-abdominais das artérias umbilicais se torna **ligamentos umbilicais mediais** (Fig. 13-47). As partes proximais desses vasos persistem como **artérias vesicais superiores**, que irrigam a bexiga urinária.

Forame Oval e Fossa Oval

O forame oval geralmente se fecha funcionalmente ao nascimento. O fechamento anatômico ocorre no terceiro mês e é resultado da proliferação tecidual e adesão do *septum primum* à margem esquerda do *septum secundum*. O **septum primum** forma o assoalho da fossa oval (Fig. 13-52). A margem inferior do **septum secundum** forma uma prega redonda, à margem da fossa oval (*limbus fossa ovalis*), que marca o limite do forame oval.

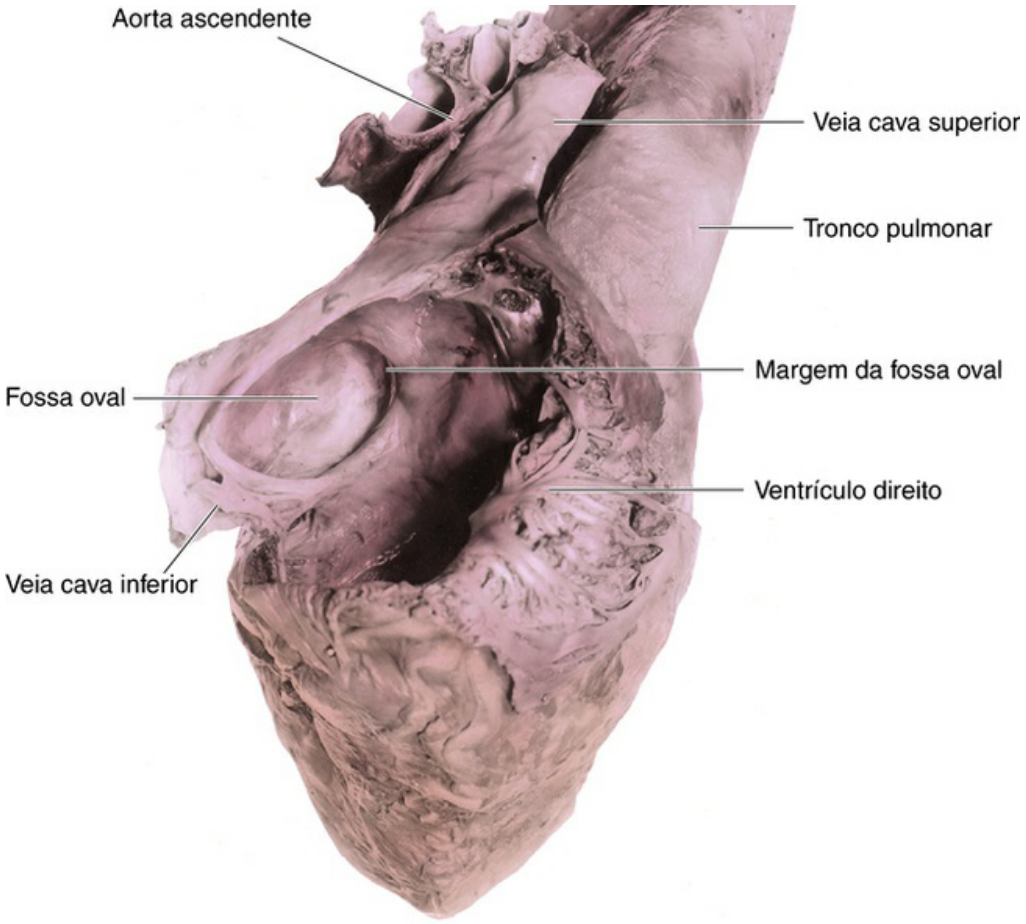


FIGURA 13-52 Aspecto atrial direito do septo interatrial de um coração adulto dissecado. Observe a fossa oval e a margem da fossa oval. O assoalho da fossa oval é formado pelo *septum primum*, ao passo que a borda da fossa é formada pela margem livre do *septum secundum*. A aeração dos pulmões no nascimento está associada à redução dramática na resistência vascular pulmonar e um grande aumento no fluxo pulmonar. Por causa do fluxo sanguíneo pulmonar aumentado, a pressão no átrio esquerdo é elevada acima daquela no átrio direito. Essa elevada pressão atrial esquerda fecha o forame oval pelo pressionamento da valva do forame oval contra o *septum secundum*. Isso forma a fossa oval.

Ducto Arterial e Ligamento Arterial

O fechamento funcional do ducto arterioso em termos de saúde do neonato geralmente está completo dentro de poucos dias após o nascimento (Fig. 13-53*A*). O fechamento anatômico do ducto arterioso e formação do ligamento arterioso ocorrem normalmente na 12ª semana pós-natal (Fig. 13-53*C*). O curto e espesso ligamento arterioso estende-se a partir da artéria pulmonar esquerda para o arco da aorta.

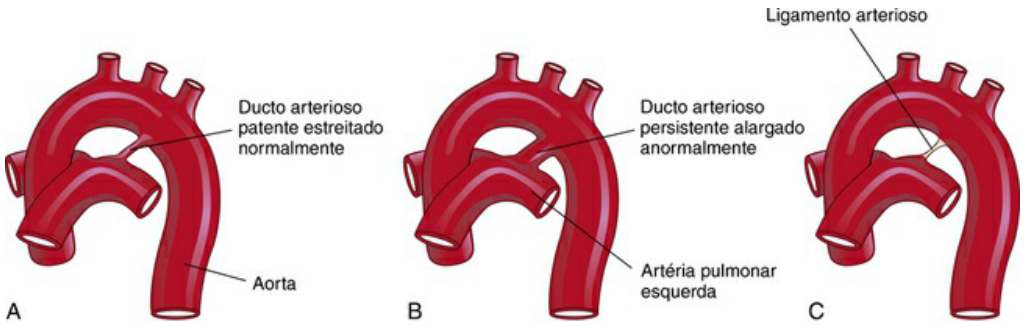


FIGURA 13-53 Fechamento do ducto arterioso. **A,** Ducto arterioso de um neonato. **B,** Ducto arterioso patente anormal em uma criança de 6 meses de idade. **C,** Ligamento arterioso em uma criança de 6 meses de idade.

Ducto arteriosopatente

O ducto arterioso patente, um defeito congênito comum, é duas a três vezes mais frequente em mulheres do que em homens (Fig. 13-53*B*). O fechamento funcional do ducto arterioso geralmente ocorre logo após o

nascimento; entretanto, se ele permanece patente, o sangue aórtico é desviado para o tronco pulmonar. *Tem sido sugerido que a persistência da patência do ducto arterioso pode ser resultado da falha da indução do TGF-β após o nascimento.*

O ducto arterioso patente comumente está associado à **infecção materna por rubéola** durante o início da gestação (Capítulo 20, Tabela 20-6). Neonatos prematuros e bebês que vivem em altitudes elevadas podem ter um ducto arterioso patente; a patência é resultado da **hipóxia** (uma diminuição do nível de oxigênio) e imaturidade. Virtualmente, todos os neonatos pré-termo (≤28 semanas) que nascem pesando menos que 1750g possuem um ducto arterioso patente nas primeiras 24 horas da vida pós-natal.

A base embriológica do ducto arterioso patente está na falha do ducto arterioso involuir após o nascimento e formar o ligamento arterioso. A falha na contração da parede muscular do ducto arterioso após o nascimento é a causa primária da patência. Existem algumas evidências que o baixo teor de oxigênio do sangue em neonatos com **síndrome de insuficiência respiratória** possa afetar adversamente o fechamento do ducto arterioso. Por exemplo, o ducto arterioso patente ocorre, comumente, em neonatos prematuros pequenos com dificuldades respiratórias associadas à deficiência de **surfactante** (um fosfolipídio que reduz a superfície de tensão nos alvéolos pulmonares).

O ducto arterioso patente pode ocorrer como um defeito isolado ou em crianças com certas **anomalias cromossômicas** ou **defeitos cardíacos**. Grandes diferenças entre as pressões sanguíneas aórtica e pulmonar podem causar um fluxo pesado de sangue através do ducto arterioso, prevenindo, assim, a constrição normal. Essas diferenças de pressão podem ser causadas pela **coarctação da aorta** (Fig. 13-41*A* a *D*), pela transposição dos grandes vasos (Fig. 13-32) ou por **estenose pulmonar** e **atresia** (Fig. 13-34).

Desenvolvimento do sistema linfático

O sistema linfático começa a se desenvolver ao final da sexta semana, aproximadamente duas semanas após serem reconhecidos os primórdios do sistema cardiovascular. Os vasos linfáticos desenvolvem-se de uma maneira semelhante àquela descrita anteriormente para os vasos sanguíneos (Capítulo 4, Fig. 4-11) e realizam conexões com o sistema venoso. Os capilares linfáticos iniciais unem-se para formar uma rede de linfáticos (Fig. 13-54*A*). Estudos recentes mostraram que células endoteliais precursoras dos vasos linfáticos são derivadas de veias cardinais. *Podoplanina, LYVE-1 e VEGFR3 modelam as células endoteliais progenitoras. A sinalização da apelina, Prox1, Sox18, e COUP-TF11 parecem influenciar a migração e proliferação dessas células linfáticas precursoras.*

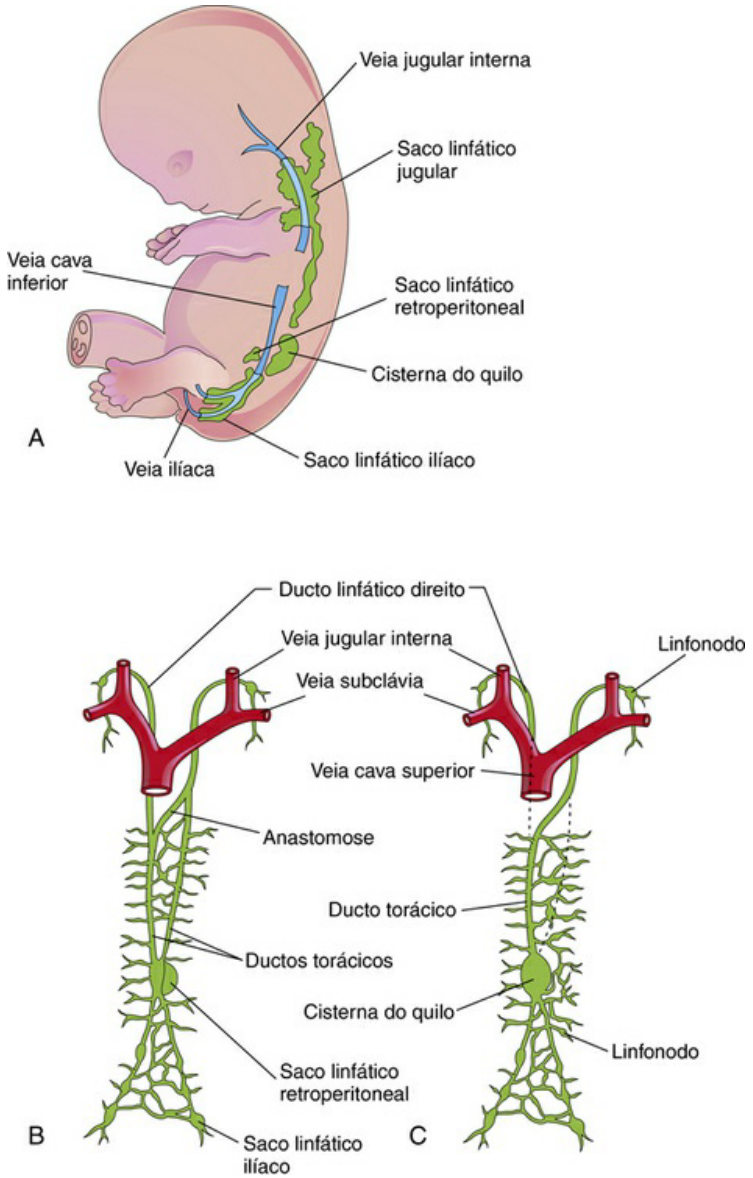


FIGURA 13-54 Desenvolvimento do sistema linfático. **A,** Lado esquerdo de um embrião de 7,5 semanas mostrando os sacos linfáticos primitivos. **B,** Vista ventral do sistema linfático com 9 semanas, mostrando os ductos torácicos pareados. **C,** Mais tarde no período fetal, ilustrando a formação do ducto torácico e do ducto linfático direito.

Desenvolvimento dos Sacos e Ductos Linfáticos

Existem seis sacos linfáticos primários presentes ao final do período embrionário (Fig. 13-54*A*):

- *Dois sacos linfáticos jugulares* próximos à junção das veias subclávias com as veias cardinais anteriores (as futuras veias jugulares internas).
- *Dois sacos linfáticos ilíacos* próximos à junção das veias ilíacas com as veias cardinais posteriores.
- *Um saco linfático retroperitoneal* na raiz do mesentério na parede abdominal posterior.
- *Uma cisterna do quilo (chyle cisterna)* localizada dorsal ao saco linfático retroperitoneal.

Os vasos linfáticos logo se conectam aos sacos linfáticos e passam ao longo das principais veias da cabeça, pescoço e membros superiores a partir dos sacos linfáticos jugulares; para o tronco inferior e membros inferiores a partir dos sacos linfáticos ilíacos; e para o intestino primitivo a partir do saco linfático retroperitoneal e **cisterna do quilo**. Dois grandes canais (ductos torácicos direito e esquerdo) conectam os sacos linfáticos jugulares com essa cisterna. Logo, uma grande anastomose se forma entre esses canais (Fig. 13-54*B*).

Desenvolvimento do Ducto Torácico

O **ducto torácico** é formado pela parte caudal do **ducto torácico direito**, a anastomose entre os ductos torácicos esquerdo e direito e a parte cranial do **ducto torácico esquerdo**. Como resultado, existem muitas variações na

origem, curso e terminação do ducto torácico. O **ducto linfático direito** é derivado da porção cranial do ducto torácico direito (Fig. 13-54*C*). O **ducto torácico** e o ducto linfático direito se conectam ao sistema venoso no **ângulo venoso** entre a veia jugular interna e a veia subclávia (Fig. 13-54*B*).

Desenvolvimento dos Linfonodos

Exceto pela parte superior da **cisterna do quilo**, os sacos linfáticos são transformados em grupos de linfonodos durante o início do período fetal. As células mesenquimais invadem cada saco linfático e desmembram sua cavidade em uma rede de canais linfáticos, os **seios linfáticos primitivos**. Outras células mesenquimais dão origem à cápsula e à rede de tecido conjuntivo dos linfonodos.

Desenvolvimento dos Linfócitos

Os linfócitos são originalmente derivados das **células tronco primitivas,** no mesênquima da vesícula umbilical e posteriormente, do fígado e do baço. Esses linfócitos precoces finalmente entram na medula óssea, onde dividem-se para formar os **linfoblastos**. Os linfócitos que aparecem nos linfonodos antes do nascimento são derivados do **timo**, um derivado do terceiro par da bolsa faríngea (Capítulo 9, Fig. 9-8*B* e *C*). Pequenos linfócitos deixam o timo e circulam para outros órgãos linfoides. Posteriormente, algumas cápsulas mesenquimais nos linfonodos também se diferenciam em linfócitos. Os nódulos linfoides não aparecem nos linfonodos até antes e/ou depois do nascimento.

Desenvolvimento de Baço e Tonsilas

O **baço** desenvolve-se a partir de uma agregação de células mesenquimais no mesogastro dorsal (Capítulo 11). As **tonsilas palatinas** se desenvolvem a partir do endoderma do segundo par de bolsas faríngeas e próximos ao mesênquima. As **tonsilas tubárias** desenvolvem-se a partir de agregações dos linfonodos ao redor das aberturas faríngeas dos tubos faringotimpânicos. As **tonsilas faríngeas** (**adenoides**) desenvolvem-se a partir de uma agregação de **nódulos** linfáticos na parede da nasofaringe. A **tonsila lingual** linfática se desenvolve a partir de uma agregação de nódulos linfáticos na raiz da língua. Nódulos linfáticos também se desenvolvem na mucosa dos sistemas respiratório e alimentar.

Resumo do sistema cardiovascular

- O sistema cardiovascular começa a se desenvolver ao final da terceira semana. *O coração primitivo começa a bater no início da quarta semana*. Células mesenquimais derivadas do mesoderma esplâncnico, proliferam e formam grupos celulares isolados, que logo se desenvolvem em *dois tubos cardíacos* que se unem para formar o **sistema vascular primitivo**. O mesoderma esplâncnico ao redor do tubo cardíaco forma o miocárdio primitivo.
- O **coração primitivo** consiste de quatro câmaras: o bulbo cardíaco, o ventrículo, o átrio e o seio venoso.

Anomalias do sistema linfático

Anomalias congênitas do sistema linfático são raras. Pode haver um inchaço difuso de parte do corpo, **linfedema congênito**. Essa condição pode ser resultado de uma dilação dos canais linfáticos primitivos ou de uma hipoplasia congênita dos vasos linfáticos. Mais raramente, a dilatação cística difusa dos canais linfáticos envolve porções disseminadas do corpo.

No **higroma cístico**, grandes inchaços aparecem geralmente na porção infero-lateral do pescoço, e consiste de cavidades repletas de fluido únicas e grandes ou multilocular (Fig. 13-55). Higromas podem estar presentes no nascimento, porém, frequentemente, aumentam e se tornam evidentes durante a infância, especialmente após infecção ou hemorragia. A maioria dos higromas parece ser derivados da *transformação anormal dos sacos linfáticos jugulares.* Acredita-se que os **higromas** originam-se de partes do saco linfático jugular que são pinçadas ou de espaços linfáticos que falham em estabelecer conexões com os principais canais linfáticos. Higromas diagnosticados no útero, no primeiro trimestre de desenvolvimento, estão associados a anormalidades cromossômicas em cerca de 50% dos casos. O prognóstico fetal nesses casos é ruim.

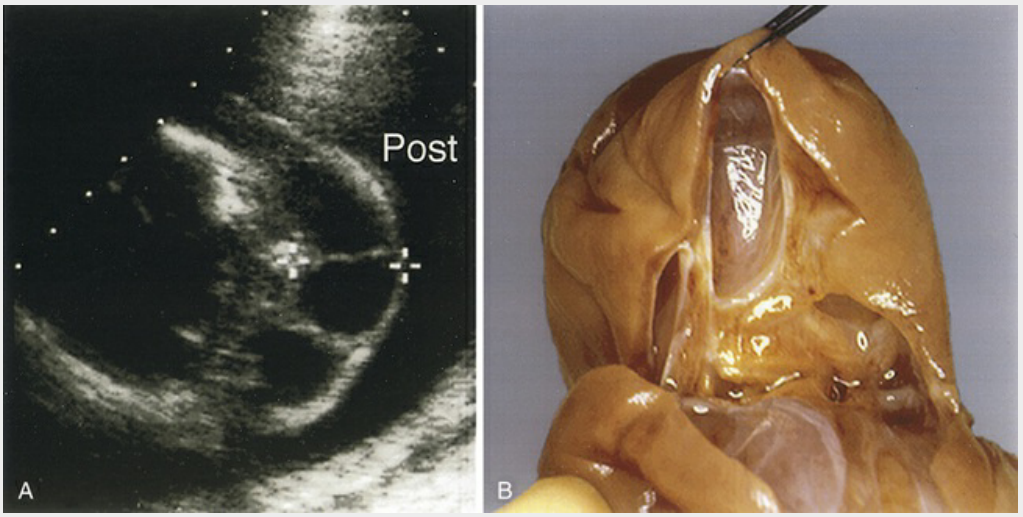


FIGURA 13-55 Higroma cístico. **A,** Sonograma axial transverso do pescoço de um feto com um grande higroma cístico. **B,** Fotografia da dissecção do pescoço. O higroma foi demonstrado nessa visão em corte transversal da porção posterior do pescoço fetal com 18,5 semanas. A lesão foi caracterizada por múltiplas regiões císticas e separadas dentro da própria massa, como apresentada na amostra patológica. *Post*, Posterior.

- O **tronco arterioso** (primórdio da aorta ascendente e do tronco pulmonar) é caudalmente contínuo com o **bulbo cardíaco**, que se torna parte dos ventrículos. Conforme o coração cresce, ele se inclina para a direita e logo adquire a aparência externa comum do coração adulto. O coração torna-se dividido em quatro câmaras entre a quarta e a sétima semanas.
- *Três sistemas de veias pareadas drenam para o coração primitivo*: o sistema vitelino, que se torna o sistema porta; as veias cardinais, que formam o **sistema cava**; e veias umbilicais, que regridem após o nascimento.
- Conforme os **arcos faríngeos** se formam durante a quarta e a quinta semanas, eles são penetrados pelas **artérias faríngeas**, que se originam do saco aórtico. Durante a sexta à oitava semanas, as artérias dos arcos faríngeos são transformadas no arranjo arterial adulto das artérias carótida, subclávia e pulmonar.
- *O período crítico de desenvolvimento cardíaco é do 20° ao 50° dia após a fecundação*. Eventos numerosos ocorrem durante o desenvolvimento cardíaco, e o desvio do padrão normal em qualquer momento pode produzir um ou mais DCCs. Devido à divisão do coração primitivo que resulta de processos celular e molecular complexos, defeitos do septo cardíaco são relativamente comuns, particularmente **DSVs**. Alguns defeitos congênitos resultam da transformação anormal das artérias do arco faríngeo para o padrão arterial adulto.
- Por causa dos pulmões serem não funcionais durante a vida pré-natal, o sistema cardiovascular fetal é desenhado estruturalmente para que o *sangue seja oxigenado na placenta* e a maior parte dele se desvie dos pulmões. As modificações que estabelecem o padrão circulatório pós--natal não são abruptas, porém se estendem à infância. A falha dessas mudanças no sistema circulatório que ocorrem no nascimento, resulta em duas das anomalias congênitas mais comuns do coração e dos grandes vasos: **forame oval patente** e **ducto arterioso patente**.
- O sistema linfático começa a se desenvolver no final da sexta semana com uma associação próxima ao sistema venoso. Seis sacos linfáticos primários se desenvolvem que, posteriormente, se tornam interconectados pelos vasos linfáticos. *Linfonodos desenvolvem-se ao longo da rede de vasos linfáticos*; nódulos linfáticos não aparecem até antes ou depois do nascimento.

Problemas de orientação clínica

Caso 13-1

Um pediatra detectou um defeito congênito cardíaco em uma criança, e ele explicou à mãe do bebê que esse seria um defeito congênito comum.

- Qual é o tipo mais comum de defeito cardíaco congênito?
- Qual a porcentagem de doença cardíaca congênita resulta desse defeito?
- Discuta sobre o fluxo sanguíneo em crianças com esse defeito.
- Quais problemas você provavelmente encontraria se o defeito cardíaco fosse grande?

Caso 13-2

Uma criança do sexo feminino nasceu após uma gestação complicada por uma infecção por rubéola durante o primeiro trimestre. Ela possui catarata congênita e doença cardíaca congênita. Uma radiografia do tórax da criança na 3ª semana mostrou um aumento cardíaco generalizado com certo aumento da vasculatura pulmonar.

- Qual defeito cardiovascular congênito está comumente associado à infecção materna por rubéola durante o início da gestação?
- O que provavelmente causou o aumento cardíaco?

Caso 13-3

Um neonato do sexo masculino foi encaminhado ao pediatra por causa da coloração azul de sua pele (cianose). Um exame de ultrassom foi solicitado para confirmar o diagnóstico preliminar de tetralogia de Fallot.

- Na tetralogia de Fallot, existem quatro defeitos cardíacos. Quais são eles?
- Qual é o sinal clínico mais óbvio na tetralogia de Fallot?
- Qual técnica radiográfica pode ser utilizada para confirmar um diagnóstico provisório desse tipo de defeito cardíaco congênito?
- O que você acha que deve ser o principal objetivo da terapia nesse caso?

Caso 13-4

Um neonato do sexo masculino nasceu após uma gestação a termo normal. Foi observada cianose generalizada severa no primeiro dia. Uma radiografia do tórax revelou um coração levemente aumentado com uma base estreita e vasculatura pulmonar elevada. Foi realizado um diagnóstico clínico de transformação das grandes artérias.

- Qual técnica radiográfica provavelmente seria utilizada para verificar o diagnóstico?
- O que essa técnica revelaria nesse caso?
- Como a criança foi capaz de sobreviver com esse grave defeito cardíaco?

Caso 13-5

Durante uma autópsia de um homem de 72 anos de idade, que morreu de insuficiência cardíaca crônica, foi observado que seu coração era muito grande e que a artéria pulmonar e seus ramos principais estavam dilatados. A abertura do coração revelou um defeito de septo atrial muito grande.

- Qual o tipo de defeito septal atrial estava provavelmente presente?
- Onde o defeito provavelmente estaria localizado?
- Explique porque a artéria pulmonar e seus ramos principais estavam dilatados.
- Por que isto pode não ter sido diagnosticado antes?

A discussão desses problemas é apresentada no Apêndice, na parte final deste livro.

Bibliografia e leitura sugerida

Adams, S. M., Good, M. W., De Franco, G. M. Sudden infant death syndrome. *Am Fam Physician*. 2009; 79:870.

Anderson, R. H., Brown, N. A., Moorman, A. F.M. Development and structures of the venous pole of the heart. *Dev Dyn*. 2006; 235:2.

Bajolle, F., Zaffran, S., Bonnet, D. Genetics and embryological mechanisms of congenital heart disease. *Arch Cardiovasc Dis*. 2009; 102:59.

Baschat, A. A. Examination of the fetal cardiovascular system. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011; 16:2.

Bentham, J., Bhattacharya, S. Genetic mechanisms controlling cardiovascular development. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1123:10.

Bernstein, E. The cardiovascular system. In Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B., eds.: *Nelson textbook of pediatrics*, ed 17, Philadelphia: Saunders, 2004.

Camp, E., Munsterberg, A. Ingression, migration and early differentiation of cardiac progenitors. *Front Biosci*. 2011; 17:2416.

Chappell, J. C., Bautch, V. L. Vascular development: genetic mechanisms and links to vascular disease. *Curr Top Dev Biol*. 2010; 90:43.

Combs, M. D., Yutzey, K. E. Heart valve development: regulatory networks in development and disease. *Circ Res*. 2009; 105:408.

Conte, G., Pellegrini, A. On the development of the coronary arteries in human embryos, stages 13-19. *Anat Embryol*. 1984; 169:209.

Dyer, L. A., Kirby, M. L. The role of secondary heart field in cardiac development. *Dev Dyn*. 2009; 336:137.

Gessert, S., Kuhl, M. The multiple phases and faces of Wnt signaling during cardiac differentiation and development. *Circ Res*. 2010; 107:186.

Gloviczki, P., Duncan, A., Kaira, M., et al. Vascular malformations: an update. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2009; 21:133.

Harvey, R. P., Meilhac, S. M., Buckingham, M. Landmarks and lineages in the developing heart. *Circ Res*. 2009; 104:1235.

Hildreth, V., Anderson, R. H., Henderson, D. J.H. Autonomic innervations of the developing heart: origins and function. *Clin Anat*. 2009; 22:36.

Horsthuis, T., Christoffels, V. M., Anderson, R. H., et al. Can recent insights into cardiac development improve our understanding of congenitally malformed heart. *Clin Anat*. 2009; 22:4.

Jones, P. N., Showengerdt, K. O., Jr. Prenatal diagnosis of congenital heart disease. *Pediatr Clin North Am*. 2009; 56:709.

Kamedia, Y. Hoxa3 and signaling molecules involved in aortic arch patterning and remodeling. *Cell Tissue Res*. 2010; 336:165.

Kodo, K., Yamagishi, H. A decade of advances in the molecular embryology and genetics underlying congenital heart defects. *Circ J*. 2011; 75:2296.

Loukas, M., Bilinsky, C., Bilinski, E., et al. The normal and abnormal anatomy of the coronary arteries. *Clin Anat*. 2009; 22:114.

Loukas, M., Groat, C., Khangura, R., et al. Cardiac veins: a review of the literature. *Clin Anat*. 2009; 22:129.

Männer, J. The anatomy of cardiac looping: a step towards the understanding of the morphogenesis of several forms of congenital cardiac malformations. *Clin Anat*. 2009; 22:21.

Martinsen, B. J., Lohr, J. L. Cardiac development. In: Iaizzo P.A., ed. *Handbook of cardiac anatomy, physiology, and devices*. ed 2. Totowa, N.J: Humana Press; 2009:15–23.

Moore, K. L., Dalley, A. F., Agur, A. M.R. *Clinically oriented anatomy*, ed 7. Baltimore: Williams & Wilkins; 2014.

Moorman, A. F.M., Brown, N., Anderson, R. H. Embryology of the heart. In Anderson R.H., Baker E.J., Penny D.J., et al, eds.: *Pediatric cardiology*, ed 3, Philadelphia: Elsevier, 2009.

Nemer, M. Genetic insights into normal and abnormal heart development. *Cardiovasc Pathol*. 2008; 17:48.

O'Rahilly, R. The timing and sequence of events in human cardiogenesis. *Acta Anat*. 1971; 79:70.

Penny, D. J., Vick, G. W. Ventricular septal defect. *Lancet*. 2011; 377:1103.

Pierpont, M. E.M., Markwald, R. R., Lin, A. E. Genetic aspects of atrioventricular septal defects. *Am J Med Genet*. 2000; 97:289–296.

Solloway, M., Harvey, R. P. Molecular pathways in myocardial development: a stem cell perspective. *Cardiovasc Res*. 2006; 58:264.

Srivastava, D. Genetic regulation of cardiogenesis and congenital heart disease. *Ann Rev Pathol*. 2006; 1:199.

Sylva, M., van den Hoff, M. J.B., Moorman, A. F.M. Development of the human heart. *Am J Med Genet*. 2014; 164A(6):1347.

Vincent, S. D., Buckingham, M. E. How to make a heart: the origin and regulation of cardiac progenitor cells. *Curr Top Dev Biol*. 2010; 90:1.

Watanabe, M., Schaefer, K. S. Cardiac embryology. In Martin R.J., Fanaroff A.A., Walsh M.C., eds.: *Fanaroff and Martin's neonatal–perinatal medicine: diseases of the fetus and infant*, ed 8, Philadelphia: Mosby, 2006.

Yoo, S.-J., Jaeggi, E. Ultrasound evaluation of the fetal heart. In Callen P.W., ed.: *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*, ed 5, Philadelphia: Saunders, 2008.

Zavos, P. M. Stem cells and cellular therapy: potential treatment for cardiovascular diseases. *Int J Cardiol*. 2006; 107:1.

CAPÍTULO 14

Sistema Esquelético

Desenvolvimento dos Ossos e Cartilagens
- Histogênese de Cartilagem
- Histogênese do Osso
- Ossificação Intramembranosa
- Ossificação Endocondral

Desenvolvimento das Articulações
- Articulações Fibrosas
- Articulações Cartilaginosas
- Articulações Sinoviais

Desenvolvimento do Esqueleto Axial
- Desenvolvimento da Coluna Vertebral
- Desenvolvimento das Costelas
- Desenvolvimento do Esterno
- Desenvolvimento do Crânio
- Crânio do Neonato
- Crescimento Pós-natal do Crânio

Desenvolvimento Deesqueleto Apendicular

Resumo dos Sistema Esquelético

Problemas de Orientação Clínica

À medida que o notocorda e o tubo neural se formam na terceira semana, o **mesoderma intraembrionário** lateral a estas estruturas se espessa de modo a formar duas colunas longitudinais de **mesoderma paraxial** (Fig. 14-1*A* e *B*). Próximo ao fim da terceira semana, estas colunas dorsolaterais, localizadas no corpo (tronco), tornam-se segmentadas em blocos de mesoderma (somitos) (Fig. 14-1*C*). Externamente, os somitos aparecem como elevações arredondadas ao longo da superfície dorsolateral do embrião (Capítulo 5, Fig. 5-6*A-D*). Cada somito se diferencia em duas partes (Fig. 14-1*D* e *E*):

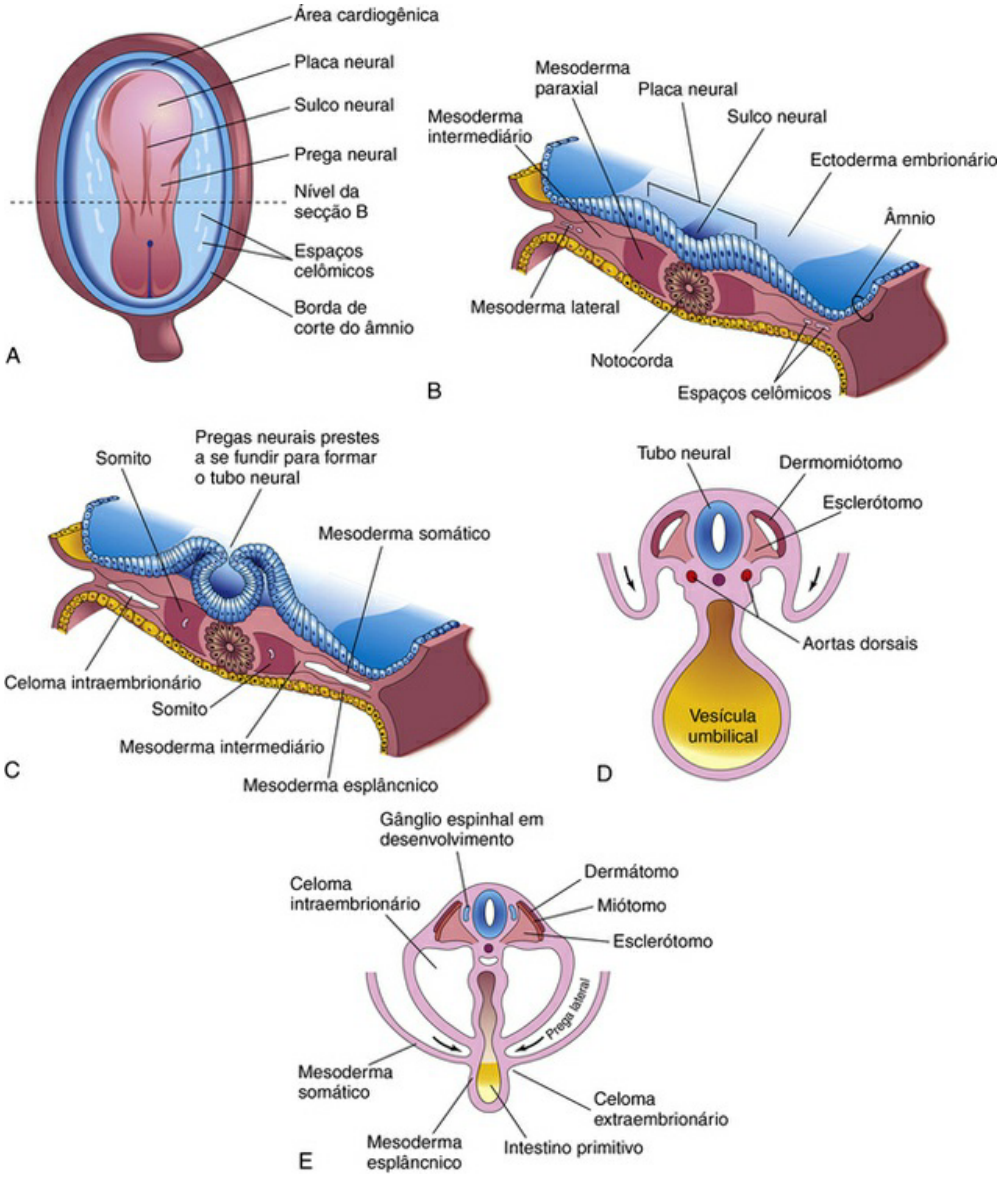


FIGURA 14-1 Formação e diferenciação precoce dos somitos. **A**, Vista dorsal de um embrião de aproximadamente 18 dias. **B**, Secção transversal do embrião apresentado em A mostra o mesoderma paraxial a partir do qual são derivados os somitos. **C**, Secção transversal de um embrião de aproximadamente 22 dias mostrando o aparecimento dos primeiros somitos. As pregas neurais estão prestes a se fundir para formar o tubo neural. **D**, Secção transversal de um embrião de cerca de 24 dias mostrando o dobramento do embrião no plano horizontal (*setas*). A região do dermomiótomo do somito dá origem ao dermátomo e ao miótomo. **E**, Secção transversal de um embrião de cerca de 26 dias mostrando as regiões do dermátomo, miótomo e o esclerótomo de um somito.

- A parte ventromedial é o **esclerótomo**. Suas células formam as vértebras e as costelas.
- A parte dorsolateral é o **dermomiótomo**. As células provenientes do miótomo formam os **mioblastos** (células musculares primordiais), e as provenientes do dermátomo formam a derme (**fibroblastos**).

Desenvolvimento dos ossos e cartilagens

No final da quarta semana, as **células do esclerótomo** formam um tecido frouxo chamado de **mesênquima** (tecido conjuntivo embrionário), que tem a capacidade de formar ossos. Os ossos aparecem primeiramente como condensações de células mesenquimais que formam moldes ósseos. A **condensação** marca o início da atividade gênica seletiva, que precede a diferenciação celular (Fig. 14-2). A maioria dos ossos chatos se desenvolvem no mesênquima dentro de bainhas membranosas preexistentes; esse tipo de osteogênese é chamado de **formação óssea membranosa** (**intramembranosa**). Os modelos mesenquimais da maioria dos ossos dos membros são transformados em modelos ósseos de cartilagem, que mais tarde se tornam ossificados por **formação óssea endocondral**.

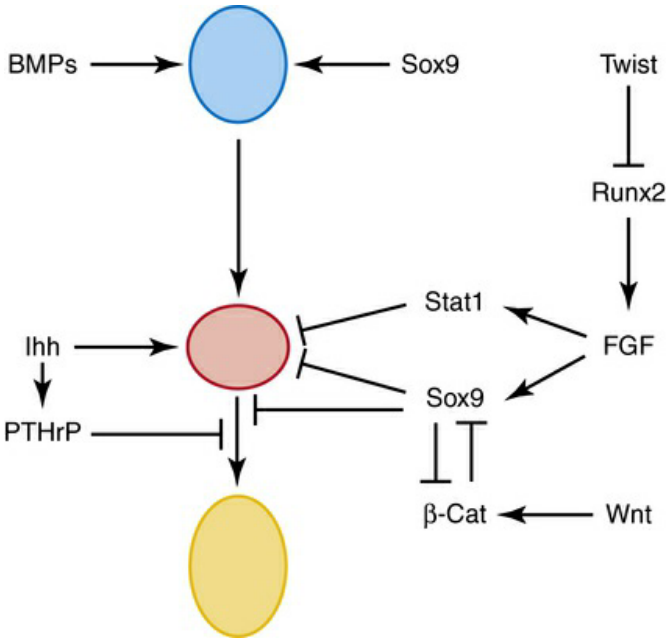


FIGURA 14-2 Representação esquemática das moléculas secretadas e dos fatores de transcrição que regulam a diferenciação inicial, a proliferação e a diferenciação terminal de condrócitos. De cima para baixo: as células mesenquimais (*azul*), condrócitos em repouso e proliferando (não-hipertróficos) (*vermelho*), e condrócitos hipertróficos (*amarelo*). As linhas com setas indicam uma ação positiva, e linhas com barras indicam uma inibição. β-Cat, β-catenina; BMP, proteínas morfogenéticas do osso; FGF, fator de crescimento de fibroblasto; PTHrP, proteína relacionada ao hormônio da paratireoide. (De Karsenty G, Kronenberg HM, Settembre C: Genetic control of bone formation, *Annu Rev Cell Dev Biol* 25:629, 2009.)

As proteínas codificadas pelos genes HOX, *as proteínas morfogenéticas ósseas (BMP5 e BMP7), o fator de crescimento GDF5, os membros da superfamília do fator de crescimento transformador β (TGF-β), e outras moléculas de sinalização são reguladores endógenos da condrogênese e do desenvolvimento do esqueleto. O comprometimento da linhagem de células precursoras ósseas em condrócitos e osteoblastos é determinada pelosníveis de β-catenina. A β-catenina na via de sinalização Wnt canônica desempenha um papel crítico na formação de cartilagem e de osso.*

Histogênese de Cartilagem

A cartilagem se desenvolve a partir do mesênquima durante a quinta semana. Em áreas onde a cartilagem está programada para se desenvolver, o mesênquima se condensa para formar centros de **condrificação**. As células mesenquimais se diferenciam em pré-condrócitos e, em seguida, em condroblastos, que secretam fibrilas colagenosas e substância fundamental (matriz extracelular). Subsequentemente, fibras de colágeno e elásticas, ou ambas, são depositados na substância intercelular ou matriz. Três tipos de cartilagem são distinguidos de acordo com o tipo de matriz que é formada:

- **Cartilagem hialina**, o tipo mais amplamente distribuído (por exemplo, articulações).
- **Fibrocartilagem** (por exemplo, discos intervertebrais).
- **Cartilagem elástica** (por exemplo, as aurículas das orelhas externas).

Histogênese do Osso

O osso se desenvolve essencialmente em dois tipos de tecido conjuntivo, o mesênquima e a cartilagem, mas também pode se desenvolver em outros tecidos conjuntivos (por exemplo, a patela se desenvolve de um tendão). Tal como a cartilagem, o osso é composto de células e uma substância intercelular orgânica (matriz óssea) que compreende fibrilas de colágeno incorporadas em um componente amorfo. Estudos sobre os eventos celulares e moleculares da formação óssea embrionária sugerem que a **osteogênese** e a **condrogênese** são programadas no início do desenvolvimento e são eventos independentes, sob a influência de alterações vasculares.

Ossificação Intramembranosa

A ossificação intramembranosa ocorre no mesênquima que formou uma bainha membranosa (Fig. 14-3) e produz tecido ósseo sem formação anterior de cartilagem. O mesênquima se condensa e torna-se altamente

vascular. As células precursoras se diferenciam em **osteoblastos** (células formadoras de osso) e começam a depositar matriz não mineralizada (**osteoide**). *A sinalização Wnt é um fator chave na diferenciação dos osteoblastos*. O fosfato de cálcio é, então, depositado no **tecido osteoide** à medida que ele é organizado em osso. Os **osteoblastos do osso** são aprisionados na matriz e se tornar **osteócitos**.

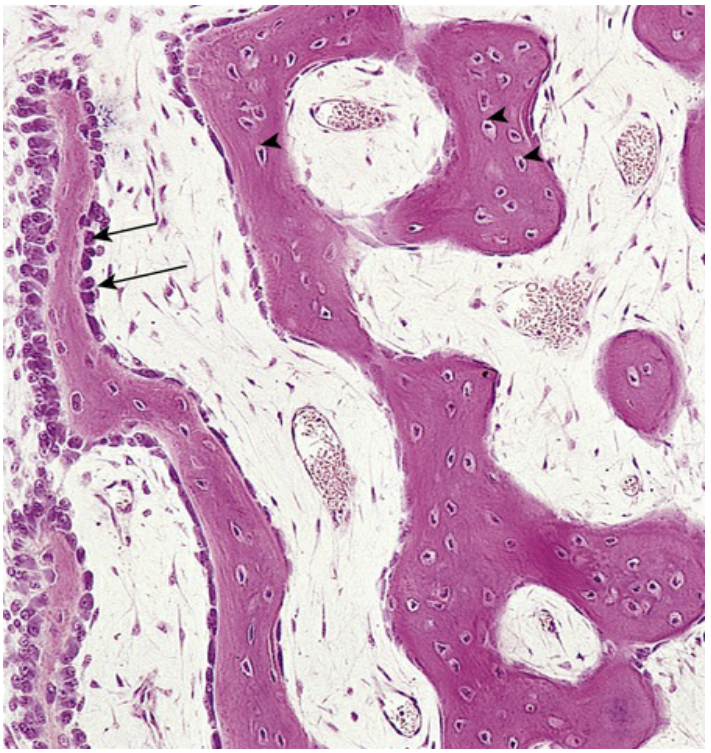


FIGURA 14-3 Micrografia óptica de ossificação intramembranosa (×132). As trabéculas ósseas estão sendo formadas pelos osteoblastos que revestem a sua superfície (*setas*). Os osteócitos são isolados em lacunas (*cabeças de setas*), e os ósteons primordiais estão começando a se formar. Os ósteons (canais) contêm capilares sanguíneos. (De Gartner LP, Hiatt JL: *Color textbook of histology*, ed 2, Philadelphia, 2001, Saunders.)

A princípio, o osso novo não possui um padrão organizado. Espículas ósseas logo se tornam organizadas e se reúnem em lamelas (camadas). As **lamelas concêntricas** se desenvolvem em torno dos vasos sanguíneos, formando os **ósteons** (sistemas de Havers). Alguns osteoblastos permanecem na periferia do osso em desenvolvimento e continuam a depositar lamelas, formando as placas de osso compacto nas superfícies. Entre as placas na superfície, o osso entremeado permanece espiculado ou esponjoso. Esse ambiente esponjoso é levemente acentuado pela ação de células (osteoclastos) que reabsorvem osso. Os osteoclastos são células multinucleadas com uma origem hematopoiética. Nos interstícios do osso esponjoso, o mesênquima se diferencia em **medula óssea**. Hormônios e citocinas regulam o remodelamento do osso pela ação coordenada de osteoclastos e osteoblastos.

Ossificação Endocondral

A ossificação endocondral (formação óssea cartilaginosa) é um tipo de formação óssea que ocorre em modelos cartilaginosos preexistentes (Fig. 14-4). Em um osso longo, por exemplo, o **centro primário de ossificação** aparece na diáfise (parte de um osso longo entre as suas extremidades), que forma o **eixo de um osso** (por exemplo, úmero). Nesse centro de ossificação, os condrócitos (células de cartilagem) aumentam seu tamanho (hipertrofia), a matriz se torna calcificada e as células morrem.

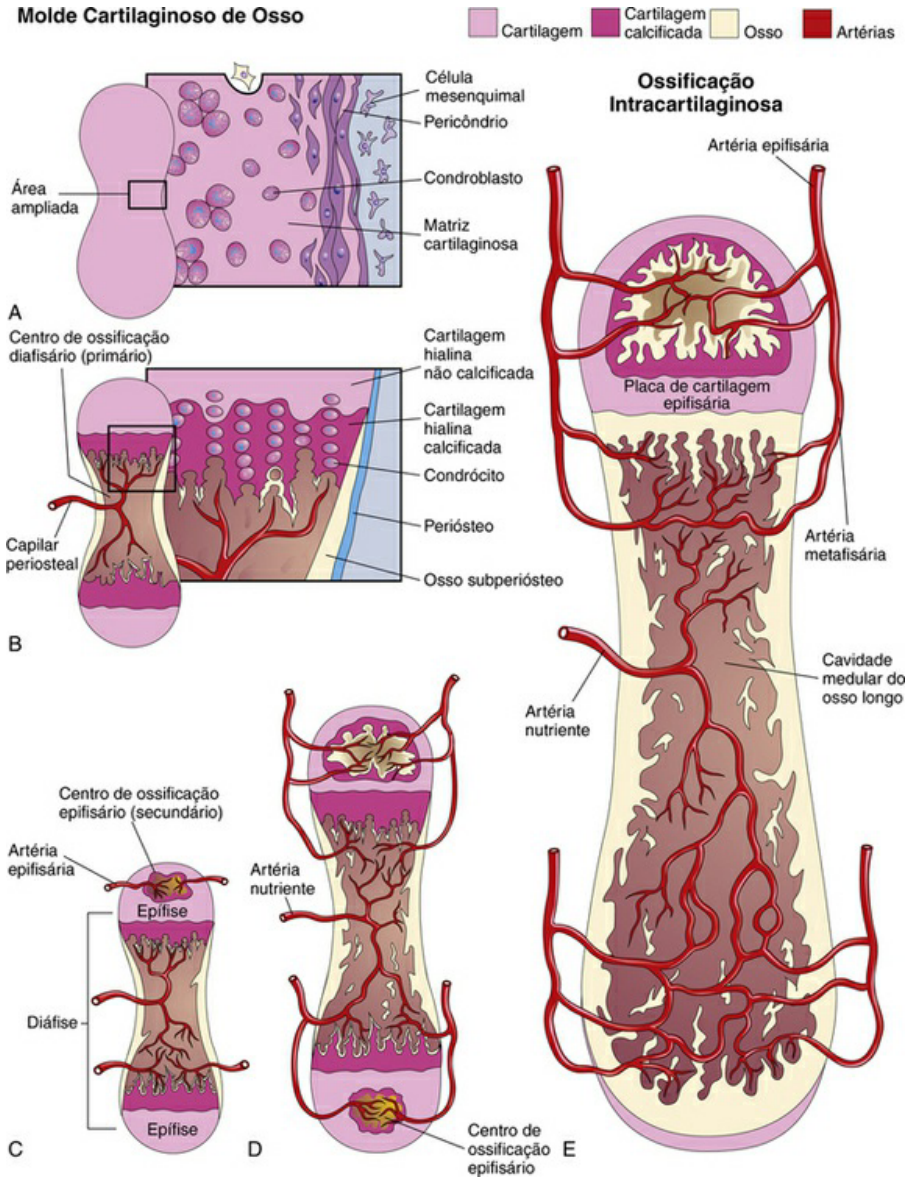


FIGURA 14-4 **A-E**, Secções longitudinais esquemáticas de um embrião de 5 semanas mostrando a ossificação endocondral em um osso longo em desenvolvimento.

Ao mesmo tempo, uma fina camada de osso é depositado sob o **pericôndrio** em torno da diáfise, e o pericôndrio torna-se o **periósteo**. A invasão por tecido conjuntivo vascular a partir dos vasos sanguíneos que rodeiam o periósteo também rompem a cartilagem. Os **osteoblastos** atingem o osso em desenvolvimento a partir destes vasos sanguíneos. Algumas células invasoras se diferenciam em **células hematopoiéticas** (células sanguíneas de medula óssea). Este processo continua em direção às **epífises** (extremidades dos ossos). As espículas de osso são remodeladas pela ação de osteoclastos e osteoblastos. *O fator de transcrição SOX9 e o coativador associado à arginina metiltransferase 1 (CARM1) regulam a ossificação endocondral*.

O crescimento longitudinal dos ossos longos ocorre na **junção epífise-diáfise**. O alongamento do osso depende das **placas de cartilagem epifisária** (placas de crescimento), cujos condrócitos proliferam e participam da formação de osso endocondral (Fig. 14-4*E*). Na direção da diáfise, as células de cartilagem hipertrofiam (aumentam de tamanho), e a matriz se torna calcificada. As espículas de osso são isoladas umas das outras por invasão vascular a partir da medula óssea ou cavidade medular do osso longo (Fig. 14-4*E*). O osso é depositado sobre essas espículas por osteoblastos; a reabsorção do osso mantém as massas de osso esponjoso relativamente constantes em comprimento e ampliam a cavidade medular.

A **ossificação dos ossos dos membros** começa no fim do período embrionário (56 dias após a fecundação). A partir daí, faz-se necessário o suprimento materno de cálcio e fósforo. As mulheres grávidas são aconselhadas a manter uma ingestão adequada desses elementos para preservar os ossos e os dentes saudáveis.

No nascimento, as diáfises estão em grande parte ossificadas, mas a maioria das epífises ainda são cartilaginosas. **Centros de ossificação secundários** aparecem nas epífises, na maioria dos ossos durante os primeiros anos após o nascimento. As células da cartilagem epifisária se hipertrofiam e há invasão por tecido

conjuntivo vascular. A ossificação se espalha radialmente, e apenas a cartilagem articular e uma placa transversal da cartilagem (**placa de cartilagem epifisária**) permanecem cartilaginosas (Fig. 14-4*E*). Ao final do crescimento, a placa de cartilagem é substituída por osso esponjoso, e as epífises e as diáfises estão unidas, e não ocorre mais alongamento do osso.

Na maioria dos ossos, as epífises se fundem com as diáfise sem torno dos 20 anos de idade. O crescimento em diâmetro de um osso resulta da deposição de osso no periósteo (Fig. 14-4*B*) e da reabsorção na superfície interna medular. A taxa de deposição e de reabsorção é equilibrada para regular a espessura do osso compacto e o tamanho da cavidade medular. A reorganização interna do osso continua durante toda a vida. O desenvolvimento de ossos irregulares é semelhante ao da epífise nos ossos longos. A ossificação começa centralmente e se espalha em todas as direções.

Raquitismo

O raquitismo é uma doença em crianças atribuída à deficiência de vitamina D. A **vitamina D** é necessária para a absorção de cálcio pelo intestino. A **deficiência de cálcio** e de fósforo resultante produz distúrbios na ossificação das **placas de cartilagem epifisária**, porque elas não são adequadamente mineralizadas e há desorientação das células na **metáfise**. Os membros são encurtados e deformados, com curvatura severa dos ossos. O raquitismo também pode atrasar o fechamento das fontanelas dos ossos cranianos em crianças (Fig. 14-9*A* e *B*). O raquitismo hereditário por resistência à vitamina D resulta de mutações no receptor de vitamina D.

Desenvolvimento das articulações

As articulações começam a se desenvolver com o aparecimento de **mesênquima denso** na zona intermediária da articulação durante a sexta semana, e até o final da oitava semana, elas assemelham-se às articulações adultas (Fig. 14-5). As articulações são classificadas como **articulações fibrosas**, **articulações cartilaginosas** e **articulações sinoviais**. Articulações com pouco ou nenhum movimento são classificadas de acordo com o tipo de material que mantém os ossos unidos; por exemplo, os ossos das articulações fibrosas são unidos por tecido fibroso. Estudos moleculares revelam que uma grupo distinto de células progenitoras que expressam o receptor 2 de TGF-β no local das futuras cartilagens contribuem para a formação de articulações sinoviais e cartilagens articulares.

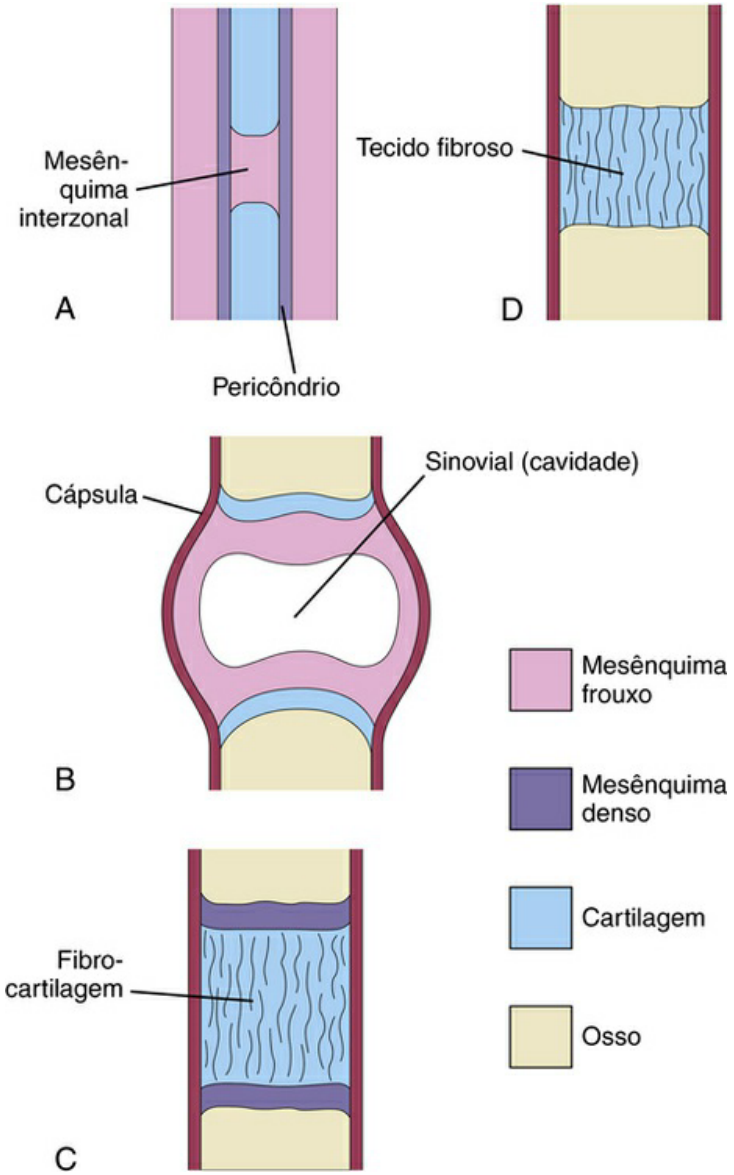


FIGURA 14-5 Desenvolvimento das articulações durante a sexta e a sétima semanas. **A**, Mesênquima interzonal denso é visto no espaço entre os ossos em desenvolvimento. A articulação primordial pode se diferenciar em uma articulação sinovial (**B**), uma articulação cartilaginosa (**C**) ou uma articulação fibrosa (**D**).

Articulações Fibrosas

Durante o desenvolvimento das articulações fibrosas, o **mesênquima interzonal** entre os ossos em desenvolvimento se diferencia em tecido fibroso denso (Fig. 14-5*D*). Por exemplo, as suturas do crânio são articulações fibrosas (Fig. 14-9).

Articulações Cartilaginosas

Durante o desenvolvimento das articulações cartilaginosas, o **mesênquima interzonal** entre os ossos em desenvolvimento se diferencia em **cartilagem hialina** (por exemplo, articulações costocondrais) ou **fibrocartilagem** (sínfise púbica) (Fig. 14-5*C*).

Articulações Sinoviais

Durante o desenvolvimento das articulações sinoviais (por exemplo, a articulação do joelho), o mesênquima interzonal entre os ossos em desenvolvimento se diferencia da seguinte maneira (Figura 14-5*B*):

- Perifericamente, o mesênquima interzonal forma a **cápsula articular** e outros ligamentos.
- Centralmente, o mesênquima desaparece, e o espaço resultante torna-se a cavidade articular (cavidade sinovial).

- Onde ele reveste a cápsula articular e as superfícies articulares, o mesênquima forma a **membrana sinovial**, que secreta o fluido sinovial e é uma parte da cápsula articular (cápsula fibrosa revestida com membrana sinovial).

Provavelmente como resultado dos movimentos articulares, as células mesenquimais subsequentemente desaparecem da superfície das cartilagens articulares. Um ambiente intrauterino anormal que restringe os movimentos embrionários e fetais pode interferir com o desenvolvimento dos membros e causar a fixação das articulações.

Desenvolvimento do esqueleto axial

O esqueleto axial é composto do crânio, coluna vertebral, costelas e esterno. Durante a quarta semana, as células nos **esclerótomos** circundam o **tubo neural** (primórdio da medula espinhal) e **notocorda**, a estrutura em torno da qual o primórdio das vértebras se desenvolve (Fig. 14-6*A*). Essa mudança de posição das células do esclerótomo é efetuada pelo crescimento diferencial das estruturas circundantes e não pela migração ativa de células esclerotomais. *Os genes HOX e PAX regulam a padronização e o desenvolvimento regional das vértebras ao longo do eixo anteroposterior.*

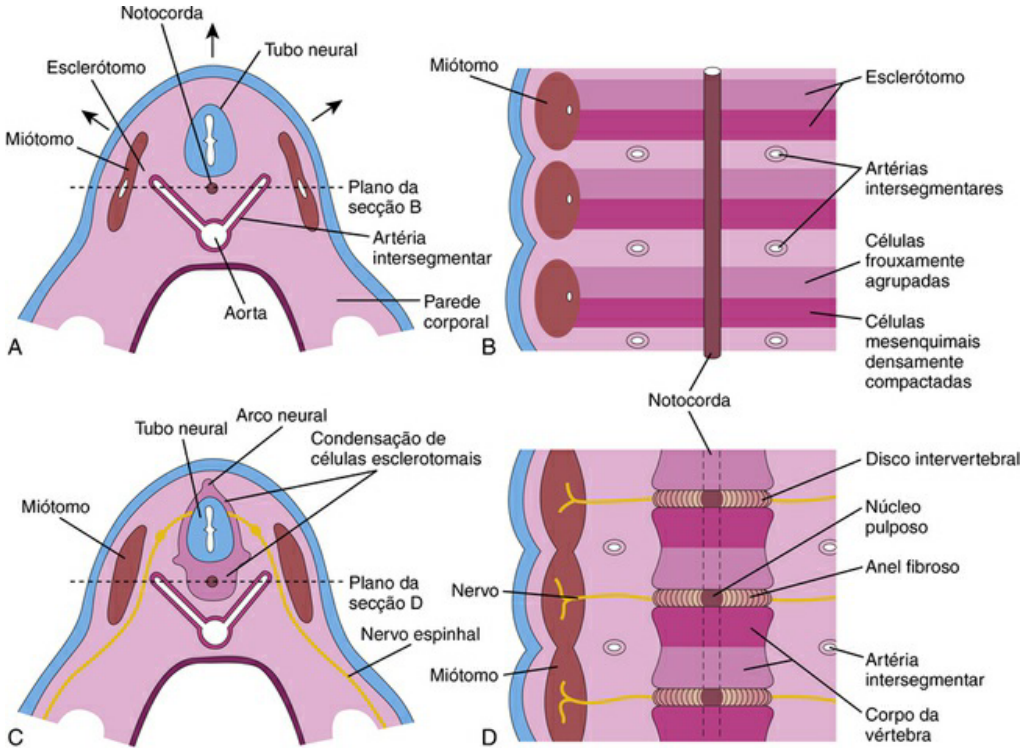


FIGURA 14-6 **A**, Secção transversal de um embrião de 4 semanas. As *setas* indicam o crescimento dorsal do tubo neural e o movimento dorsolateral simultâneo do somito remanescente, deixando para trás um rastro de células esclerotomais. **B**, Secção frontal diagramática do mesmo embrião mostrado em **A**, mostrando que a condensação de células esclerotomais ao redor da notocorda é constituída por uma área cranial de células frouxamente agrupadas e uma área caudal de células densamente compactadas. **C**, Secção transversal de um embrião de 5 semanas mostrando a condensação de células esclerotomais ao redor da notocorda e do tubo neural, que forma uma vértebra mesenquimal. **D**, Secção frontal esquemática do mesmo embrião como em **C** ilustra a formação do corpo vertebral das metades cranial e caudal de duas massas esclerotomais sucessivas. As artérias intersegmentares atravessam os corpos das vértebras, e os nervos espinhais saem entre as vértebras. A notocorda degenera exceto na região do disco intervertebral, onde ela forma o núcleo pulposo.

Desenvolvimento da Coluna Vertebral

Durante a **fase pré-cartilaginosa** ou **mesenquimal**, as células mesenquimais dos **esclerótomos** são encontradas em três áreas principais (Fig. 14-6*A*): em torno da **notocorda**, circundando o tubo neural e na parede do corpo. Em uma secção frontal de um embrião de 4 semanas, os **esclerótomos** aparecem como condensações pareadas de células mesenquimais ao redor da notocorda (Fig. 14-6*B*). Cada esclerótomo é constituído por células frouxamente arranjadas cranialmente e células densamente agrupadas caudalmente.

Algumas células densamente compactadas se movem cranialmente, oposto ao centro do **miótomo** (placa muscular), onde formam os **discos intervertebrais** (Fig. 14-6*C* e *D*). As células densamente compactadas restantesse fundem com as células frouxamente agrupadas do esclerótomo imediatamente caudal para formar o **centrum** mesenquimal, o primórdio do corpo de uma vértebra. Assim, cada *centrum* se desenvolve a partir de dois esclerótomos adjacentes e se torna uma estrutura intersegmentar.

Os nervos ficam perto dos discos intervertebrais e as **artérias intersegmentares**se encontram de cada lado dos corpos vertebrais. No tórax, as artérias intersegmentares dorsais se tornam as **artérias intercostais**.

A *notocorda degenera* e desaparece onde é cercada pelos corpos vertebrais em desenvolvimento. Entre as vértebras, a **notocorda** se expande para formar o *centro gelatinoso* do disco intervertebral, o **núcleo pulposo** (Fig. 14-6*D*). Esse núcleo é posteriormente cercado por fibras dispostas circularmente que formam o **anel fibroso**. O *núcleo pulposo* e o *anel fibroso formam o* ***disco intervertebral***. As células mesenquimais que circundam o tubo neural formam o **arco neural**, que é o **primórdio do arco vertebral** (Fig. 14-6*C*). As células mesenquimais da parede do corpo formam os **processos costais, que** formam as costelas na região torácica.

Cordoma

Os remanescentes da notocorda podem persistir e formar um **cordoma**, uma neoplasia rara (tumor). Aproximadamente um terço destes tumores malignos de crescimento lento ocorre na base do crânio e se estende para a nasofaringe. Os cordomas se infiltram no osso e são difíceis de remover. Os cordomas também se desenvolvem na região lombossacral. A remoção cirúrgica tem proporcionado uma sobrevivência duradoura e livre da doença, para muitos pacientes.

Estágio Cartilaginoso do Desenvolvimento Vertebral

Durante a sexta semana, **centros de condrificação** aparecem em cada vértebra mesenquimal (Fig. 14-7*A* e *B*). Os dois centros em cada **centrum** se fundem no final do período embrionário para formar um *centrum* cartilaginoso. Concomitantemente, os centros nos arcos neurais se fundem um com o outro e com o *centrum*. Os processos espinhosos e transversos se desenvolvem a partir de extensões dos centros de condrificação no arco neural. A condrificação se espalha até que uma coluna vertebral cartilaginosa seja formada.

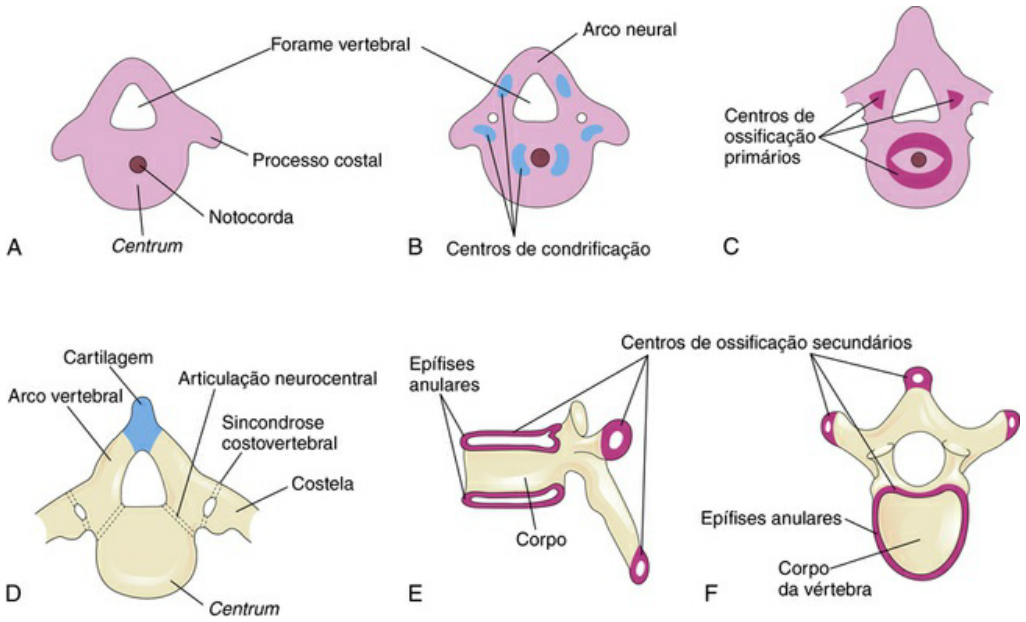


FIGURA 14-7 Estágios do desenvolvimento vertebral. **A**, Vértebra mesenquimal na 5ª semana. **B**, Centros de condrificação em uma vértebra mesenquimal na 6ª semana. O arco neural é o primórdio do arco vertebral da vértebra. **C**, Centros de ossificação primários em uma vértebra cartilaginosa na 7ª semana. **D**, Vértebra torácica no nascimento consiste em três partes ósseas: arco vertebral, corpo da vértebra e processos transversos. Observe a cartilagem entre as metades do arco vertebral e entre o arco e o *centrum* (articulação neurocentral). **E** e **F**, Duas vistas de uma vértebra torácica típica na puberdade mostram as localizações dos centros de ossificação secundários.

Estágio Ósseo do Desenvolvimento Vertebral

A ossificação das vértebras típicas começa durante a sétima semana e termina por volta do 25° ano. Há dois **centros de ossificação primários**, ventral e dorsal, no *centrum* (Fig. 14-7*C*). Esses centros logo se fundem para formar um centro. Três centros primários estão presentes por volta da oitava semana: um no *centrum* e um em cada metade do arco neural.

A ossificação se torna evidente nos arcos neurais durante a oitava semana. Cada vértebra típica consiste em três partes ósseas conectadas por uma cartilagem: um arco vertebral, um corpo e processos transversos (Fig. 14-7*D*). As metades ósseas do **arco vertebral** geralmente se fundem durante os primeiros 3 a 5 anos. Os arcos primeiro se unem na região lombar e a união progride cranialmente. O arco vertebral se articula com o *centrum* nas articulações neurocentrais cartilaginosas, que permitem que os arcos vertebrais cresçam conforme a medula espinhal aumenta. Essas articulações desaparecem quando o arco vertebral se funde com o *centrum* durante o terceiro ao sexto ano.

Cinco ***centros de ossificação secundários*** aparecem nas vértebras após a puberdade:

- Um para a extremidade do processo espinhoso.
- Um para a extremidade de cada processo transverso.
- Duas **epífises anulares**, uma na margem superior e uma na margem inferior do corpo vertebral (Fig. 14-7*E* e *F*).

O **corpo vertebral** é composto por epífises anulares e massa do osso entre elas. O corpo vertebral inclui o *centrum*, partes do arco vertebral, e as facetas para as cabeças das costelas. Todos os centros secundários se unem com o resto das vértebras por volta dos 25 anos de idade. Exceções à ossificação típica das vértebras ocorrem no atlas ou vértebra C1, áxis ou vértebra C2, vértebra C7, vértebras lombares, sacro e cóccix.

As vias de sinalização Notch estão envolvidas no modelamento da coluna vertebral. Diversos defeitos congênitos graves, incluindo a **síndrome VACTERL** (que inclui defeitos congênitos *v*ertebral, *a*nal, *c*ardíaco, *t*raqueal, *e*sofágico, *r*enal e dos membros, *limb* em inglês) e a **síndrome CHARGE** (coloboma do olho, defeitos cardíacos, incluindo a tetralogia de Fallot, persistência do ducto arterioso e defeitos no septo ventricular ou atrial) estão associados com a mutação em genes da via Notch. Defeitos menores das vértebras são comuns, mas geralmente têm pouca importância clínica.

Variação no número de vértebras

A maioria das pessoas tem 7 vértebras cervicais, 12 torácicas, 5 lombares e 5 sacrais. Alguns poucos têm uma ou duas vértebras adicionais ou uma a menos. Para determinar o número de vértebras, é necessário examinar toda a coluna vertebral, porque uma vértebra adicional (ou ausente) em um segmento da coluna pode ser compensada por uma vértebra ausente (ou adicional) num segmento adjacente, tais como 11 vértebras torácicas com 6 vértebras lombares.

Desenvolvimento das Costelas

As costelas se desenvolvem a partir dos **processos costais** mesenquimais das vértebras torácicas (Fig. 14-7*A*). Elas se tornam cartilaginosas durante o período embrionário e se ossificam durante o período fetal. O local original da união dos processos costais com a vértebra é substituído por **articulações sinoviais costovertebrais** (Fig. 14-7*D*). Sete pares de costelas (1-7; **costelas verdadeiras**) se conectam através da sua própria cartilagem ao esterno. Cinco pares de costelas (8-12; **falsas costelas**) se conectam ao esterno através da cartilagem de outra costela ou costelas. Os dois últimos pares de costelas (11 e 12; **costelas flutuantes**) não se conectam ao esterno.

Desenvolvimento do Esterno

Um par de bandas mesenquimais verticais, as **barras esternais**, se desenvolve ventrolateralmente na parede do corpo. A **condrificação** ocorre nestas barras enquanto estas se movem medialmente. Por volta da 10ª semana, elas se fundem craniocaudalmente no plano mediano para formar moldes cartilaginosos do manúbrio, das esternébras (segmentos do corpo do esterno) e do processo xifoide. O manúbrio se desenvolve a partir do mesênquima entre as clavículas com contribuições de células da crista neural na região de ossificação endocondral. Centros de ossificação aparecem craniocaudalmente no esterno antes do nascimento, exceto o do **processo xifoide**, que aparece durante a infância. O processo xifoide pode nunca se ossificar completamente.

Desenvolvimento do Crânio

O crânio se desenvolve a partir do mesênquima em torno do encéfalo em desenvolvimento. O crescimento do **neurocrânio** (ossos do crânio que envolvem o encéfalo) é iniciado a partir de centros de ossificação dentro do **mesênquima do desmocrânio** que é o primórdio do crânio. *O TGF-β desempenha um papel crítico no desenvolvimento do crânio por regular a diferenciação dos osteoblastos.*

O crânio é composto por duas partes:

- **Neurocrânio**, os ossos do crânio que envolvem o encéfalo.
- **Viscerocrânio**, o esqueleto facial, que é derivado dos arcos faríngeos.

Neurocrânio Cartilaginoso

Inicialmente, o neurocrânio cartilaginoso (**condrocrânio**) consiste na base cartilaginosa do crânio em desenvolvimento, que se forma pela fusão de várias cartilagens (Fig. 14-8*A-D*). Mais tarde, a ossificação endocondral do condrocrânio forma os ossos da base do crânio. O padrão de ossificação desses ossos tem uma sequência definida, começando com o osso occipital, corpo do esfenoide e osso etmoide.

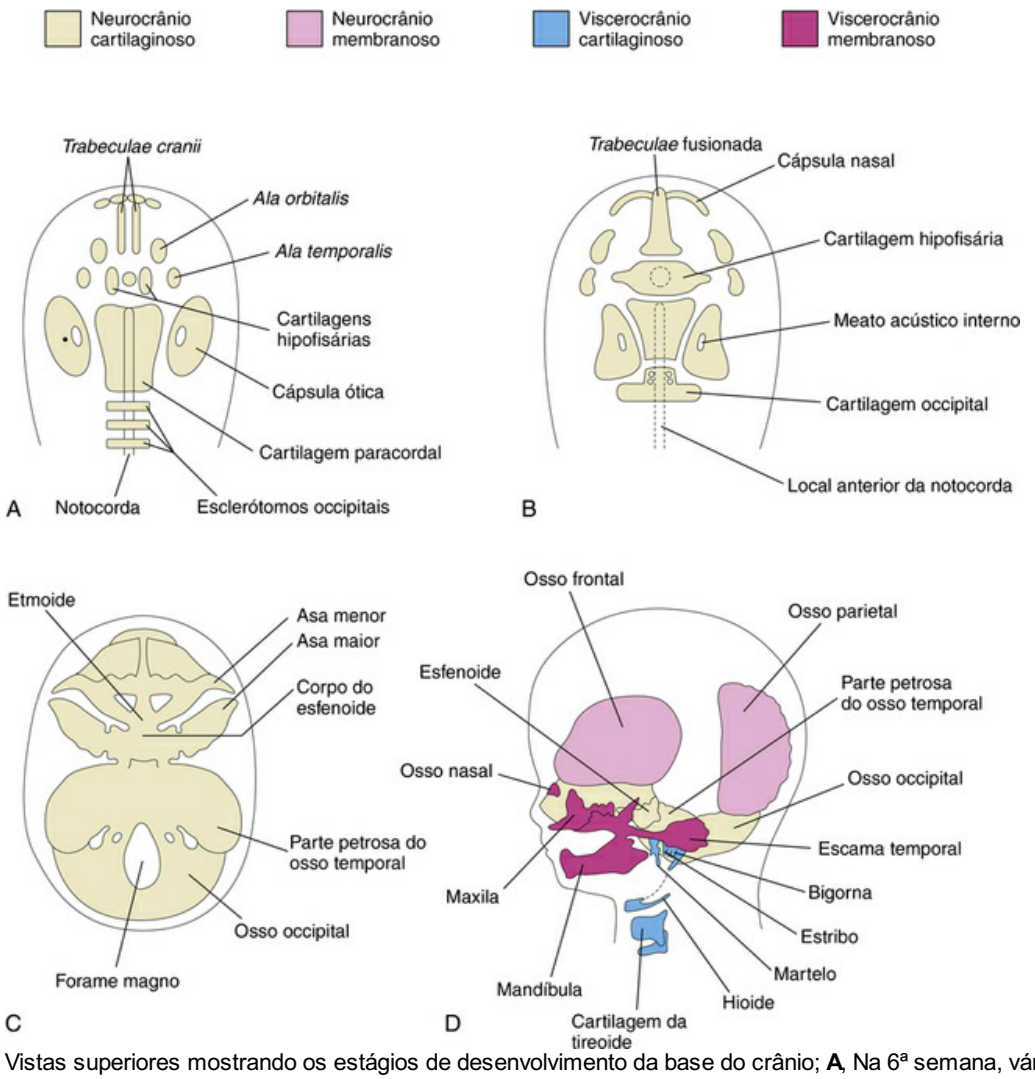


FIGURA 14-8 Vistas superiores mostrando os estágios de desenvolvimento da base do crânio; **A**, Na 6ª semana, várias cartilagens começam a se fundir e a formar o condrocrânio. **B**, Na 7ª semana, algumas das cartilagens pareadas se fundiram. **C**, Na 12ª semana, a base cartilaginosa do crânio é formada pela fusão de várias cartilagens. **D**, Indicação da derivação dos ossos do crânio fetal na 20ª semana.

A **cartilagem paracordal**, ou placa basal, se forma em torno da extremidade cranial da notocorda (Fig. 14-8*A*) e se funde com as cartilagens derivadas das regiões do esclerótomo dos somitos occipitais. Essa massa cartilaginosa contribui para a **base do osso occipital**; mais tarde, extensões crescem em torno da extremidade cranial da medula espinhal e formam os limites do **forame magno**, que é uma grande abertura na parte basal do osso occipital (Fig. 14-8*C*).

A **cartilagem hipofisária** se forma ao redor da **hipófise** em desenvolvimento (*hypophysis cerebri*) e se funde para formar o corpo do osso esfenoide. As *trabeculae cranii* se fundem para formar o corpo do osso etmoide, e a *ala orbitalis* forma a asa menor do osso esfenoide.

As **cápsulas óticas** se desenvolvem em torno das **vesículas óticas**, que são os primórdios das orelhas internas (Capítulo 18, Fig. 18-15), e formam as partes petrosa e mastoide do osso temporal. As **cápsulas nasais** se desenvolvem em torno dos sacos nasais e contribuem para a formação do osso etmoide.

Neurocrânio Membranoso

A ossificação intramembranosa ocorre no mesênquima da cabeça, nas laterais e na parte superior do encéfalo, formando a **calvária** (calota craniana). Durante a vida fetal, os ossos chatos da calvária são separados por membranas de tecido conjuntivo denso que formam articulações fibrosas, as **suturas de calvária** (Fig. 14-9).

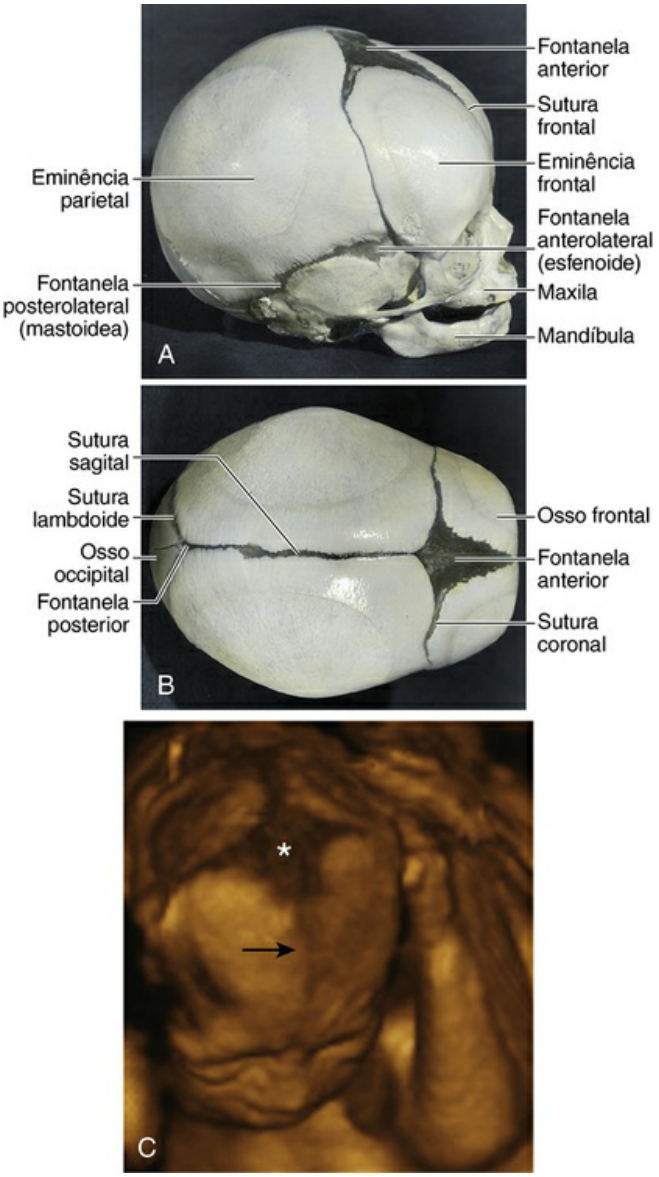


FIGURA 14-9 Ossos, fontanelas e suturas do crânio fetal. **A**, Vista lateral. **B**, Vista Superior. Por causa do crescimento dos ossos circundantes, as fontanelas posterior e anterolateral desaparecem dentro de 2 a 3 meses após o nascimento, mas permanecem como suturas durante vários anos. As fontanelas posterolaterais desaparecem de um modo semelhante no final do primeiro ano e a fontanela anterior desaparece no final do segundo ano. As metades do osso frontal normalmente começam a se fundir durante o segundo ano, e a sutura frontal geralmente é obliterada por volta do oitavo ano. As outras suturas desaparecem durante a vida adulta, com grande variação no tempo entre os indivíduos. **C**, Nesta ultrassonografia tridimensional da cabeça do feto com 22 semanas, observe a fontanela anterior (*asterisco*) e a sutura frontal (*seta*). As suturas sagital e coronal, também são mostradas.

Seis grandes áreas fibrosas (fontanelas) estão presentes onde as suturas se encontram. A plasticidade dos ossos e as suas conexões frouxas nas suturas permitem que a calvária sofra alterações de forma durante o nascimento. Durante a **modelagem do crânio fetal** (adaptação da cabeça do feto à pressão no canal de

nascimento), os ossos frontais se tornam planos, o osso occipital é alongado e um osso parietal se sobrepõe ligeiramente ao outro. Dentro de poucos dias após o nascimento, a forma da calvária retorna ao normal.

Viscerocrânio Cartilaginoso

A maior parte do mesênquima na região da cabeça é derivado da crista neural. As **células da crista neural** migram para os arcos faríngeos e formam os ossos e o tecido conjuntivo das **estruturas craniofaciais**. Os genes Homeobox (*HOX*) regulam a migração e a diferenciação posterior das células da crista neural, que são cruciais para o padrão complexo da cabeça e da face. Essas partes do crânio fetal são derivadas do esqueleto cartilaginoso dos dois primeiros pares de arcos faríngeos (Capítulo 9, Fig. 9-5 e Tabela 9-1).

- A extremidade dorsal da cartilagem do primeiro arco forma dois ossos da orelha média, o martelo e a bigorna.
- A extremidade dorsal da cartilagem do segundo arco forma uma parte do estribo da orelha média e o processo estiloide do osso temporal. Sua extremidade ventral se ossifica para formar o **corno** menor do hioide.
- As cartilagens do terceiro, quarto e sexto arcos formam apenas as partes ventrais dos arcos. As cartilagens do terceiro arco formam os cornos maiores do osso hioide.
- As cartilagens do quarto arco se fundem para formar as cartilagens da laringe, com exceção da epiglote (Capítulo 9, Tabela 9-1).

Viscerocrânio Membranoso

A ossificação intramembranosa ocorre na proeminência maxilar do primeiro arco faríngeo (Capítulo 9, Fig. 9-4 e 9-5) e, posteriormente, forma os ossos escamoso temporal, maxilar e zigomático. O **osso temporal escamoso** se tornam parte do **neurocrânio** (ossos cranianos que envolvem mais o encéfalo do que a face). O mesênquima na **proeminência mandibular** do primeiro arco se condensa em torno de sua cartilagem e sofre uma **ossificação intramembranosa** para formar a mandíbula (Capítulo 9, Fig. 9-4B). Alguma **ossificação endocondral** (substituição da cartilagem calcificada por tecido ósseo) ocorre no plano mediano do mento e do côndilo mandibular.

Crânio do Neonato

Após se recuperar da modelagem durante o nascimento, o crânio do recém-nascido se torna redondo e os seus ossos são delgados. Assim como o crânio fetal (Fig. 14-9), ele é grande em proporção ao resto do esqueleto e a face é relativamente pequena em comparação com a calvária (teto do crânio). A pequena região facial do crânio resulta do tamanho pequeno das mandíbulas, da ausência virtual de seios paranasais (aéreos) e do subdesenvolvimento dos ossos faciais.

Crescimento Pós-natal do Crânio

As suturas fibrosas da calvária do neonato permitem que o encéfalo cresça durante a infância. O aumento do tamanho da **calvária** é maior durante os primeiros dois anos, o período mais rápido de crescimento pós-natal do encéfalo. A calvária normalmente aumenta em capacidade até cerca de 16 anos. Depois disto, geralmente aumenta levemente durante 3 a 4 anos por causa do espessamento dos ossos.

O rápido crescimento da face e da mandíbula coincide com a erupção dos dentes primários (decíduos). Essas alterações faciais são mais acentuadas após a erupção dos dentes secundários (permanentes) (Capítulo 19, Fig. 19-14*H*). O alargamento concomitante das regiões frontal e facial está associado com o aumento do tamanho dos seios paranasais (frontal, maxilar, esfenoide e etmoidais). A maioria dos seios paranasais são rudimentares ou ausentes no momento do nascimento. O crescimento dos seios altera a forma da face e adiciona ressonância à voz.

Síndrome de klippel-feil (brevicollis)

As principais características da síndrome de Klippel-Feil são pescoço curto, linha capilar baixa, movimentos do pescoço restritos, a fusão de um ou mais segmentos de movimento cervical e anormalidades do tronco cerebral e do cerebelo. Na maioria dos casos, a redução do número de corpos vertebrais cervicais

resulta da fusão de vértebras antes do nascimento. Em alguns casos, existe uma falta de segmentação de vários elementos da região cervical da coluna vertebral. O número de raízes nervosas cervicais pode ser normal, mas elas são pequenas, assim como os forames intervertebrais. Os indivíduos com esta síndrome podem ter outros defeitos congênitos, incluindo escoliose (curvatura lateral e rotacional anormal da coluna vertebral) e distúrbios do aparelho urinário.

Espinha bífida

A falha na fusão das metades do arco neural cartilaginoso embrionário resulta em vários tipos de espinha bífida, que são os principais defeitos congênitos (Capítulo 17, Fig. 17-12). A incidência desses defeitos vertebrais varia de 0,04% a 0,15%; eles ocorrem mais frequentemente em meninas do que meninos. Cerca de 80% dos casos de espinha bífida são abertos e cobertos por uma fina membrana de tecido neural exposto. Os tipos de espinha bífida são descritos no Capítulo 17 (Figs. 17-14 a 17-17).

Costelas acessórias

As costelas acessórias, que geralmente são rudimentares, resultam do desenvolvimento dos processos costais das vértebras cervicais ou lombares (Fig. 14-10*A*). Esses processos geralmente formam costelas apenas na região torácica. A costela acessória mais comum é uma **costela lombar**, mas geralmente é clinicamente insignificante. Uma costela cervical ocorre em 0,5% a 1% das pessoas. Essa costela supranumerária é geralmente ligada ao manúbrio do esterno (Fig. 14-10*A*) ou à sétima vértebra cervical e pode ser fundida com a primeira costela. A pressão de uma costela cervical no plexo braquial de nervos que estão localizados parcialmente na axila e no pescoço ou na artéria subclávia, muitas vezes produz sintomas neurovasculares (por exemplo, paralisia, anestesia do membro superior). As costelas acessórias podem ser uni ou bilaterais.

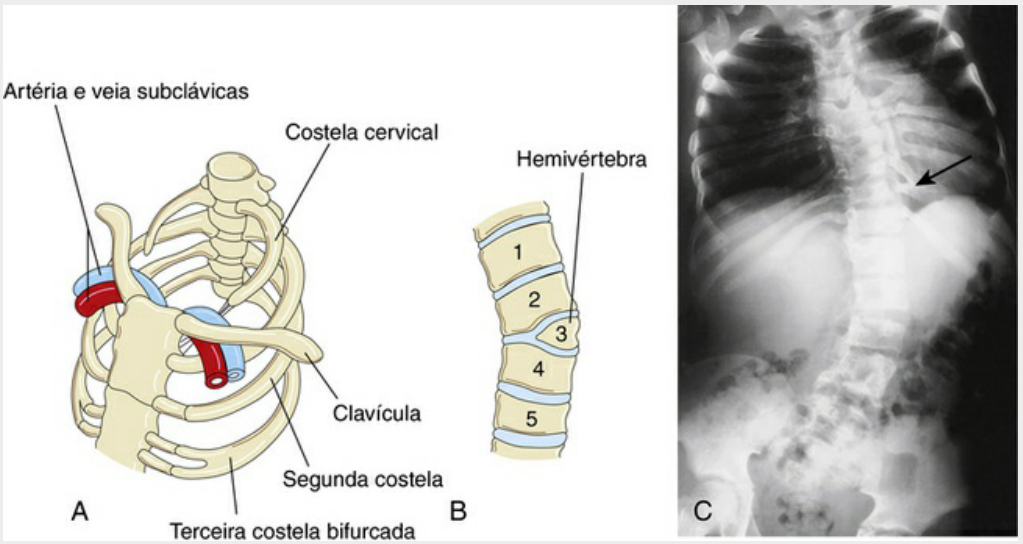


FIGURA 14-10 Anomalias das vértebras e das costelas. **A**, Costelas cervicais e bifurcadas. A costela cervical esquerda tem uma banda fibrosa que passa posteriormente aos vasos subclávios e adere ao manúbrio do esterno. **B**, Vista anterior da coluna vertebral mostrando uma hemivértebra. A metade direita da terceira vértebra torácica está ausente. Observe a curvatura lateral associada (escoliose) da coluna vertebral. **C**, Radiografia de uma criança com uma deformidade cifoescoliótica da região lombar da coluna vertebral mostrando várias anomalias das vértebras e das costelas. Observe as costelas fusionadas (*seta*).

Costelas fundidas

Fusão de costelas ocasionalmente ocorre na região posterior, quando duas ou mais costelas surgem a partir de uma única vértebra (Fig. 14-10*C*). As costelas fundidas estão frequentemente associadas com uma hemivértebra (um lado de uma vértebra não se desenvolve).

Hemivertebra

Em circunstâncias normais, os corpos vertebrais em desenvolvimento têm dois centros de condrificação que logo se unem. A hemivértebra resulta da falha de um dos centros decondrificação em aparecer e a

subsequente falha na formação de uma metade da vértebra (Fig. 14-10*B*). As hemivértebras são a causa mais comum de **escoliose congênita** (curvatura lateral e rotacional) da coluna vertebral (Fig. 14-10*C*). Causas menos comuns de escoliose incluem **escoliose miopática** resultante da fraqueza nos músculos das costas.

Raquisquise

A raquisquise (fenda na coluna vertebral) se refere a anomalias vertebrais em um complexo grupo de defeitos (**disrafismo espinhal**) que afetam principalmente as estruturas axiais (Fig. 14-11). Nesses bebês, as pregas neurais não conseguem se fundir devido a indução defeituosa pela notocorda subjacente ou pela ação de agentes teratogênicos sobre as células neuroepiteliais das pregas neurais. Os defeitos neurais e vertebrais podem ser extensos, ou limitados a uma pequena área.

FIGURA 14-11 **A**, Feto no segundo semestre com holoacrania (ausência do crânio ou acrania). Uma estrutura semelhante a um cisto circunda o encéfalo fetal intacto. **B**, Vista lateral de um neonato com acrania, meroencefalia (ausência parcial do encéfalo), e raquisquise (fendas extensas nos arcos vertebrais da coluna vertebral), que não está claramente visível.

Anomalias do esterno

A depressão côncava da parte inferior do esterno (**pectus excavatum**) é responsável por 90% dos defeitos da parede torácica. Os meninos são mais afetados (1 em 400 a 1.000 nascidos vivos). Isso é provavelmente causado por um crescimento excessivo da cartilagem costal, que desloca a parte inferior do esterno para dentro. *Fendas esternais menores* (entalhe ou forame no processo xifoide) são comuns e não são de interesse clínico. Vários tamanhos e formas de forame esternal ocorrem ocasionalmente na junção da terceira e quarta esternébra (segmentos do esterno primordial). Esse forame insignificante é o resultado da fusão incompleta das barras esternais cartilaginosas durante o período embrionário.

Defeitos cranianos congênitos

Os defeitos cranianos congênitos variam de grandes defeitos que são incompatíveis com a vida (Fig. 14-11) àqueles que são menores e insignificantes. Nos grandes defeitos, muitas vezes há herniação das meninges ou do encéfalo, ou ambos (Capítulo 17, Figs. 17-33 e 17-34).

Acrania

A acrania é a ausência total ou parcial do neurocrânio (caixa craniana) que pode estar acompanhada de grandes defeitos da coluna vertebral (Fig. 14-11). A acrania associada com a meroencefalia (ausência parcial do encéfalo) ocorre em aproximadamente 1 a cada 1.000 nascimentos e é incompatível com a vida. A

meroencefalia resulta da falha no fechamento da extremidade cranial do tubo neural durante a quarta semana e causa a falha na formação do neurocrânio (Fig. 14-11*B*).

Craniossinostose

A fusão pré-natal das suturas cranianas resulta em vários defeitos congênitos. A causa da craniossinostose não está clara. Mutações dos genes homeobox MSX2, ALX4, FGFR1,FGFR2 e TWIST têm sido implicadas nos mecanismos moleculares da craniossinostose e outros defeitos cranianos. Tem sido relatada uma forte associação entre o uso materno de ácido valproico durante o início da gravidez e a craniossinostose infantil; uma ligação entre o tabagismo materno e as doenças da tireoide também tem sido sugerida. Esses defeitos congênitos são mais comuns em meninos do que em meninas, e eles estão, muitas vezes, associados a outros defeitos esqueléticos.

O tipo de crânio deformado produzido depende de qual sutura se fechou prematuramente. Se a sutura sagital fecha mais cedo, o crânio se torna longo e estreito, e em forma de cunha (escafocefalia) (Fig. 14-12*A* e *B*). Esse tipo de deformidade craniana constitui cerca de metade dos casos de craniossinostose. Outros 30% dos casos envolvem o fechamento prematuro da sutura coronária, o que resulta num crânio alto, tipo torre (**braquicefalia**) (Fig. 14-12*C*). Se a sutura coronal se fecha prematuramente em apenas um lado, o crânio é torcido e assimétrico (plagiocefalia). O fechamento prematuro da sutura frontal (metópica) resulta em uma deformidade dos ossos frontais e orbitais, além de outras anomalias (trigonocefalia) (Fig. 14-12*D*).

FIGURA 14-12 Craniossinostose. **A** e **B**, a criança tem escafocefalia, uma condição que resulta do fechamento prematuro (sinostose) da sutura sagital. Crânio em forma de cunha alongado é visto de cima (**A**) e de lado (**B**). **C**, Em um criança com fechamento prematuro bilateral da sutura coronal (braquicefalia), observe a testa alta, marcadamente elevada. **D**, Em uma criança com o fechamento prematuro da sutura frontal (trigonocefalia), observe o hipertelorismo (distância anormal entre os olhos) e a área proeminente na linha média da testa.

Microcefalia

Recém-nascidos com microcefalia nascem com calvária de tamanho normal ou ligeiramente pequenas. As **fontanelas** se fecham durante a primeira infância, e as outras suturas fecham durante o primeiro ano. No entanto, esse defeito não é causado por fechamento prematuro de suturas. A **microcefalia** é o resultado do

desenvolvimento anormal do sistema nervoso central, em que o encéfalo e o neurocrânio não conseguem crescer. Crianças com microcefalia têm cabeças pequenas e são mentalmente deficientes (Capítulo 17, Fig. 17-36).

Anomalias na junção craniovertebral

As anomalias congênitas na junção craniovertebral ocorrem em aproximadamente 1% dos recém-nascidos, mas elas podem não produzir sintomas até a vida adulta. Exemplos dessas anomalias são a **invaginação basilar** (deslocamento superior do osso ao redor do forame magno), a **assimilação do atlas** (não segmentação na junção do atlas e do osso occipital), **deslocamento atlantoaxial** (desarranjo da articulação atlantoaxial), **malformação de Chiari** (Capítulo 17, Fig. 17-42*A* e *B*), e um antro separado (falha de fusão dos centros do dente com o *centrum* do áxis).

Desenvolvimento de esqueleto apendicular

O esqueleto apendicular consiste nas cinturas peitoral e pélvica e nos ossos dos membros. Os ossos mesenquimais se formam durante a quinta semana quando **condensações de mesênquima** aparecem nos brotos dos membros (Fig. 14-13*A*-*C*). Durante a sexta semana, os moldes dos ossos mesenquimais dos membros sofrem uma condrificação para formar os modelos ósseos de cartilagem hialina (Fig. 14-13*D* e *E*).

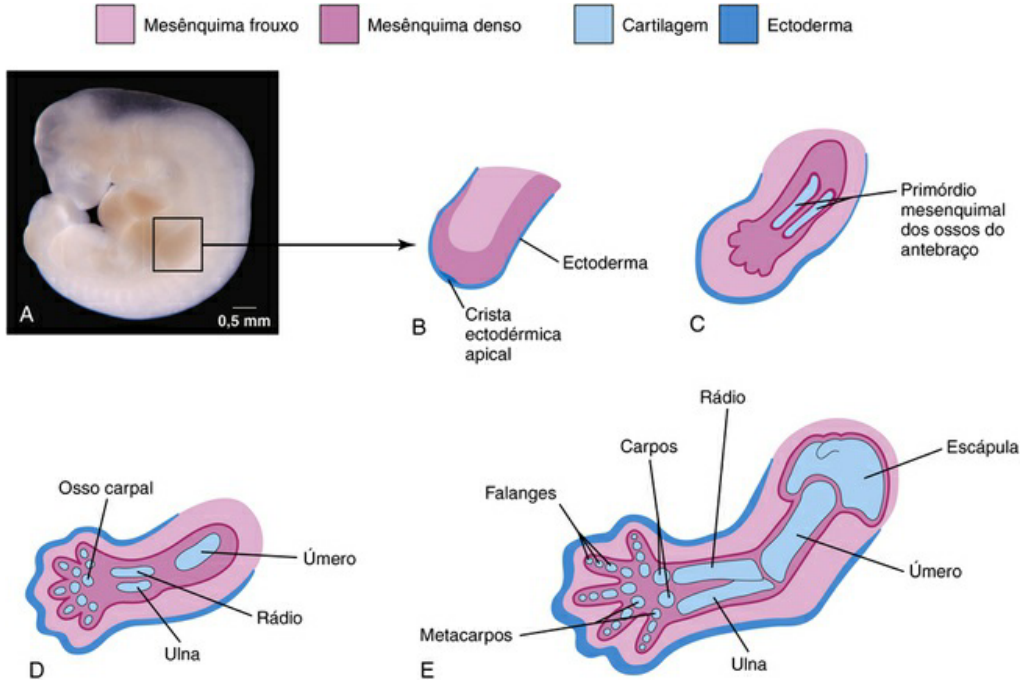


FIGURA 14-13 **A**, Fotografia de um embrião de aproximadamente 28 dias mostrando o aparecimento precoce dos brotos dos membros. **B**, Secção longitudinal através de um broto do membro superior mostrando a crista ectodérmica apical, que tem uma influência indutiva no mesênquima. Essa crista promove o crescimento do mesênquima e confere a capacidade de formar elementos cartilaginosos específicos. **C**, Esboço similar de um broto de membro superior com cerca de 33 dias mostrando os primórdios mesenquimais dos ossos do antebraço. Os raios digitais são condensações mesenquimais que sofrem condrificação e ossificação para formar os ossos da mão. **D**, Corte do membro superior por volta da 6ª semana mostrando os moldes cartilaginosos dos ossos. **E**, Posteriormente na sexta semana, os moldes cartilaginosos dos ossos do membro superior estão concluídos.

A **clavícula** se desenvolve inicialmente por ossificação intramembranosa, e depois forma cartilagens de crescimento em ambas as extremidades. Os modelos da cintura escapular e dos ossos dos membros superiores aparecem um pouco antes dos da cintura pélvica e dos ossos dos membros inferiores. Os modelos ósseos aparecem em uma sequência próximo-distal. *O padrão de desenvolvimento dos membros é regulado por genes HOX.*

A ossificação começa nos ossos longos por volta da oitava semana e, inicialmente, ocorre nas diáfises dos ossos a partir dos centros de ossificação primários (Fig. 14-4*B*-*D*). Por volta da 12ª semana, os centros de ossificação primários apareceram na maioria dos ossos dos membros (Fig. 14-14*A*).

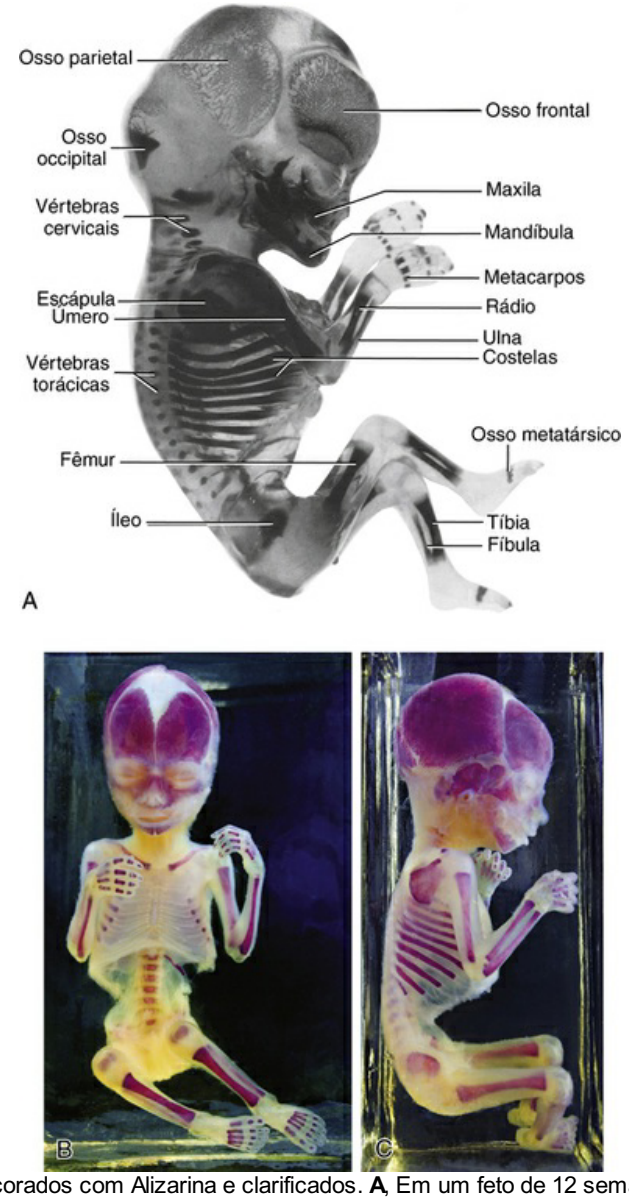


FIGURA 14-14 Fetos humanos corados com Alizarina e clarificados. **A**, Em um feto de 12 semanas, a ossificação progrediu a partir dos centros de ossificação primários e é endocondral nas partes axiais e apendiculares do esqueleto exceto na maior parte dos ossos craniais, que formam o neurocrânio. O carpo e o tarso são completamente cartilaginosos neste estágio, assim como as epífises de todos os ossos longos. **B** e **C**, Ossificação em um feto de aproximadamente 20 semanas.

As clavículas começam a se ossificar antes de qualquer um dos outros ossos no corpo. Os **fêmures** são os próximos ossos a mostrar traços de ossificação (Fig. 14-14*B*). A primeira indicação do centro de ossificação primário no modelo cartilaginoso de um osso longo é visível próximo do centro do seu futuro eixo, a diáfise (Fig. 14-4*C*). Os centros primários aparecem em momentos diferentes em diferentes ossos, mas a maioria deles aparece entre as semanas 7 e 12. Praticamente todos os centros de ossificação primários estão presentes no nascimento.

Os **centros de ossificação secundários** dos ossos do joelho são os primeiros a aparecerem no útero. Os centros da extremidade distal do fêmur e da extremidade proximal da tíbia normalmente aparecem durante o último mês de vida intrauterina (34-38 semanas). Esses centros geralmente estão presentes ao nascimento, mas a maioria dos centros secundários aparecem após o nascimento. A parte de um osso ossificada a partir de um centro secundário é a **epífise** (Fig. 14-4*C*). O osso formado a partir do centro primário na **diáfise** não se funde com aquele formado a partir dos centros secundários nas epífises até que o osso atinja o seu comprimento adulto. Esse atraso permite que o alongamento do osso possa continuar até que o tamanho final seja atingido. Durante o crescimento ósseo, uma placa de cartilagem (**placa de cartilagem epifisária**) se interpõe entre a diáfise e epífise (Fig. 14-4*E*). A placa epifisária é, eventualmente, substituída pelo desenvolvimento ósseo em cada um dos seus dois lados, *diafisário* e *epifisário*. Quando isto ocorre, o crescimento do osso cessa.

Idade óssea

A idade óssea é um bom índice de maturação geral. A determinação do número, tamanho e fusão dos centros epifisários a partir de **radiografias** é um método comumente utilizado. Um radiologista determina a idade óssea por meio da avaliação dos centros de ossificação usando dois critérios:

- O tempo de aparecimento de material calcificado na diáfise ou na epífise, ou ambos, que é especifico para cada diáfise e epífise e para cada osso e sexo.
- O desaparecimento da linha escura que representa a placa de cartilagem da epífise indica que a epífise se fundiu com a diáfise.

A fusão dos centros da diáfise-epífise, que ocorre em tempos específicos para cada epífise, acontece de 1 a 2 anos antes nas meninas do que nos meninos. Variação individual também ocorre. A ultrassonografia fetal é usada para avaliação e mensuração dos ossos e para a determinação da idade de fecundação.

Malformações esqueléticas generalizadas

A **acondroplasia** é a causa mais comum de nanismo (*baixa estatura*) (Capítulo 20, Fig. 20-13). Este defeito raro ocorre em aproximadamente 1 a cada 15.000 nascimentos. Os membros se tornam curvados e curtos (Fig. 14-15) por causa do distúrbio na ossificação endocondral durante a vida fetal nas placas de cartilagem epifisária, especialmente dos ossos longos. O tronco do corpo é geralmente curto, e a cabeça é alargada com um abaulamento da testa e nariz escavado (ponte nasal achatada).

FIGURA 14-15 Radiografia de um membro superior de uma criança de 2 anos de idade com acondroplasia. Observe o fêmur encurtado com espessamento metafisário.

A **acondroplasia** é uma doença autossômica dominante. Aproximadamente 80% dos casos surgem de novas mutações, e a taxa aumenta com a idade paterna. A maioria dos casos é causada por uma mutação pontual (G380R) no gene do receptor do fator de crescimento do fibroblasto 3 (FGFR3) que amplifica o efeito inibitório normal da ossificação endocondral, especificamente na zona de proliferação de condrócitos. Isto resulta em ossos encurtados, mas não afeta o crescimento em largura dos ossos (crescimento ósseo periosteal).

A **displasia tanatofórica** é o tipo mais comum de displasia esquelética letal, com ossos tubulares distintos,

corpos vertebrais achatados e costelas encurtadas. Ela ocorre em aproximadamente 1 a cada 20.000 nascimentos. As crianças afetadas morrem de insuficiência respiratória dentro de minutos ou dias após o nascimento. Esta desordem letal está associada a mutações no FGFR3.

Hiperpituitarismo

O *hiperpituitarismo congênito*, que faz com que uma criança cresça a uma taxa anormalmente rápida, é raro. Pode resultar em **gigantismo** (altura e proporções do corpo excessivas) ou acromegalia em um adulto (alargamento dos tecidos moles, órgãos viscerais e ossos da face, mãos e pés). O gigantismo e a acromegalia resultam de uma secreção excessiva do hormônio de crescimento.

Hipotireoidismo e cretinismo

Uma *deficiência grave da produção fetal do hormônio da tireoide* resulta em cretinismo, uma condição caracterizada por retardo de crescimento, deficiência mental, anormalidades esqueléticas e auditiva e distúrbios neurológicos. A idade óssea aparece como menos do que a idade cronológica porque o desenvolvimento epifisário está atrasado. O cretinismo é raro, exceto em áreas onde há uma falta de iodo no solo e na água. A agenesia (ausência) da glândula tireóide também resulta em cretinismo.

Resumo dos sistema esquelético

- O sistema esquelético se desenvolve a partir do mesênquima, que é derivado do mesoderma e da crista neural. Na maioria dos ossos, tais como os ossos longos dos membros, o mesênquima denso sofre condrificação para formar modelos de cartilagem para a formação óssea. Os centros de ossificação aparecem nos moldes até o final do período embrionário (56 dias), e os ossos se ossificam posteriormente por ossificação endocondral. Alguns ossos (por exemplo, ossos chatos do crânio) se desenvolvem por ossificação intramembranosa.
- A coluna vertebral e as costelas se desenvolvem a partir de células mesenquimais derivadas dos esclerótomos dos somitos. Cada vértebra é formada por fusão de uma condensação da metade caudal de um par de esclerótomos com a metade cranial do par subjacente de esclerótomos.
- O crânio em desenvolvimento consiste de um neurocrânio e um viscerocrânio, cada um dos quais tem componentes membranosos e cartilaginosos. *O neurocrânio constitui a calvária e o viscerocrânio forma o esqueleto do rosto.*
- O esqueleto apendicular se desenvolve a partir da ossificação endocondral dos moldes ósseos cartilaginosos, que se formam a partir do mesênquima dos membros em desenvolvimento.
- As articulações são classificadas como articulações fibrosas, articulações cartilaginosas e articulações sinoviais. Elas se desenvolvem a partir do mesênquima interzonal entre os primórdios dos ossos. Em uma articulação fibrosa, o mesênquima intermediário se diferencia em tecido conjuntivo fibroso denso. Em uma articulação cartilaginosa, o mesênquima entre os ossos se diferencia em cartilagem. Em uma articulação sinovial, uma cavidade sinovial é formada dentro do mesênquima intermediário por desagregação das células. O mesênquima também dá origem à membrana sinovial, cápsula e ligamentos da articulação.

Problemas de orientação clínica

Caso 14-1

Um recém-nascido apresentou uma lesão na parte inferior das costas, que pensou-se que era um arco neural defeituoso.

- Qual é o defeito congênito mais comum da coluna vertebral?
- Onde o defeito está normalmente localizado?
- Esse defeito congênito geralmente causa sintomas(por exemplo, problemas nas costas)?

Caso 14-2

Uma jovem menina apresentava dor no membro superior que piorava quando ela levantava objetos pesados.

Após um exame radiográfico, o médico disse a seus pais que ela tinha uma costela acessória no pescoço.

- As costelas acessórias são clinicamente importantes?
- Qual é a base embriológica de uma costela acessória?

Caso 14-3

Foi dito à mãe de uma menina com uma "coluna torta" que sua filha tinha escoliose.

- Qual defeito vertebral pode produzir escoliose?
- Qual é a base embriológica do defeito vertebral?

Caso 14-4

Um menino tinha uma cabeça longa e fina. Sua mãe estava preocupada que isso pudesse ter consequências cognitivas para o seu filho.

- O que significa o termo craniossinostose?
- Quais os resultados dessa anormalidade de desenvolvimento?
- Dê um exemplo comum e descreva-o.

Caso 14-5

Uma criança tinha características da síndrome de Klippel-Feil.

- Quais são as principais características desta condição?
- Quais anomalias vertebrais são geralmente detectadas?

A discussão desses problemas é apresentada no Apêndice, na parte final deste livro.

Referências e leitura sugerida

Alexander, P. G., Tuan, R. S. Role of environmental factors in axial skeletal dysmorphogenesis. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2010; 90:118.

Bamshad, M., Van Heest, A. E., Pleasure, D. Arthrogryposis: a review and update. *J Bone Joint Surg Am*. 2009; 91(Suppl 4):40.

Brewin, J., Hill, M., Ellis, H. The prevalence of cervical ribs in a London population. *Clin Anat*. 2009; 22:331.

Buckingham, M. Myogenic progenitor cells and skeletal myogenesis in vertebrates. *Curr Opin Genet Dev*. 2006; 16:525.

Cohen, M. M., Jr. Perspectives on craniosynostosis: sutural biology, some well-known syndromes and some unusual syndromes. *J Craniofac Surg*. 2009; 20:646.

Cooperman, D. R., Thompson, G. H. Musculoskeletal disorders. In Martin R.J., Fanaroff A.A., Walsh M.C., eds.: *Fanaroff and Martin's neonatal–perinatal medicine: diseases of the fetus and infant*, ed 8, Philadelphia: Mosby, 2006.

Dallas, S. L., Bonewald, L. F. Dynamics of the transition from osteoblast to osteocyte. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1192:437.

Dunwoodie, S. L. The role of Notch in patterning the human vertebral column. *Curr Opin Genet Dev*. 2009; 19:329.

Franz-Odendaal, T. A., Hall, B. K., Witten, P. E. Buried alive: how osteoblasts become osteocytes. *Dev Dyn*. 2006; 235:176.

Gardner, L. P., Hiatt, J. L. *Color textbook of histology*, ed 3. Philadelphia: Saunders; 2007.

Gibb, S., Maroto, M., Dale, J. K. The segmentation clock mechanism moves up a notch. *Trends Cell Biol*. 2010; 20:593.

Hall, B. K. *Bones and cartilage: developmental skeletal biology*. Philadelphia: Elsevier; 2005.

Hinrichsen, K. V., Jacob, H. J., Jacob, M., et al. Principles of ontogenesis of leg and foot in man. *Ann Anat*. 1994; 176:121.

Iimura, T., Denans, N., Pourquie, O. Establishment of Hox vertebral identities in the embryonic spine precursors. *Curr Top Dev Biol*. 2009; 88:201.

Javed, A., Chen, H., Ghori, F. Y. Genetic and transcriptional control of bone formation. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2010; 22:283.

Karsenty, G., Kronenberg, H. M., Settembre, C. Genetic control of bone formation. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2009; 25:629.

Keller, B., Yang, T., Munivez, E., et al. Interaction of TGF-beta and BMP signaling pathways during chondrogenesis. *PLoS One*. 2011; 6:e16421.

Kubota, T., Michigami, T., Ozono, K. Wnt signaling in bone. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2010; 19:49.

Lefebvre, V., Bhattaram, P. Vertebrate skeletogenesis. *Curr Top Dev Biol*. 2010; 90:291.

Lewis, J., Hanisch, A., Holder, M. Notch signaling, the segmentation clock, and the patterning of vertebrate somites. *J Biol*. 2009; 8:44.

Mackie, E. J., Tatarczuch, L., Mirams, M. The skeleton: a multi-functional complex organ: the growth plate chondrocyte and endochondral ossification. *J Endocrinol*. 2011; 211:109.

Rodríguez-Vázquez, J. F., Verdugo-López, S., Garrido, J. M., et al. Morphogenesis of the manubrium of sternum in human embryos: a new concept. *Anat Rec*. 2013; 296:279.

Seo, H. S., Serra, R. Tgfbr2 is required for development of the skull vault. *Dev Biol*. 2009; 334:481.

Thornton, G. K., Woods, C. G. Primary microcephaly: do all roads lead to Rome? *Trends Genet*. 2009; 25:501.

Wellik, D. M. Hox patterning of the vertebrate axial skeleton. *Dev Dyn*. 2007; 236:2454.

CAPÍTULO 15

Sistema Muscular

Desenvolvimento do Músculo Esquelético
- Miótomos
- Músculos dos Arcos Faríngeos
- Músculos Oculares
- Músculos da Língua
- Músculo dos Membros

Desenvolvimento do Músculo Liso

Desenvolvimento do Músculo Cardíaco

Resumo do Sistema Muscular

Problemas de Orientação Clínica

O sistema muscular desenvolve-se a partir do mesoderma, exceto para os músculos da íris do olho, que se desenvolvem a partir do neuroectoderma, e os músculos do esôfago, que acredita-se que se desenvolvam por transdiferenciação de músculo liso. Os mioblastos (células musculares embrionárias) são derivados do mesênquima (tecido conjuntivo embrionário). Três tipos de músculos – esquelético, cardíaco e liso – são formados durante o período embrionário.

MYOD, um membro da família de fatores de regulação miogênica, ativa a transcrição de genes musculoespecíficos, e *MYOD* é considerado um importante gene regulador para a indução de diferenciação miogênica. A indução de miogênese em células mesenquimais por MYOD depende do grau de diferenciação das células mesenquimais.

A maior parte do mesênquima da cabeça é derivada da crista neural (Capítulo 4, Fig. 4-10), particularmente os tecidos derivados dos arcos faríngeos (Capítulo 9, Fig. 9-1*H* e *I* e 9-2). No entanto, o mesênquima original nesses arcos dá origem à musculatura da face e do pescoço (Capítulo 9, Tabela 9-1).

Desenvolvimento do músculo esquelético

Os músculos dos membros e axiais do tronco e da cabeça se desenvolvem por transformação epiteliomesenquimal de células precursoras miogênicas. Estudos mostram que as células precursoras miogênicas originam-se a partir do mesoderma somático e do dermomiótomo ventral dos somitos em resposta a sinais moleculares a partir de tecidos adjacentes (Figs. 15-1 e 15-2).

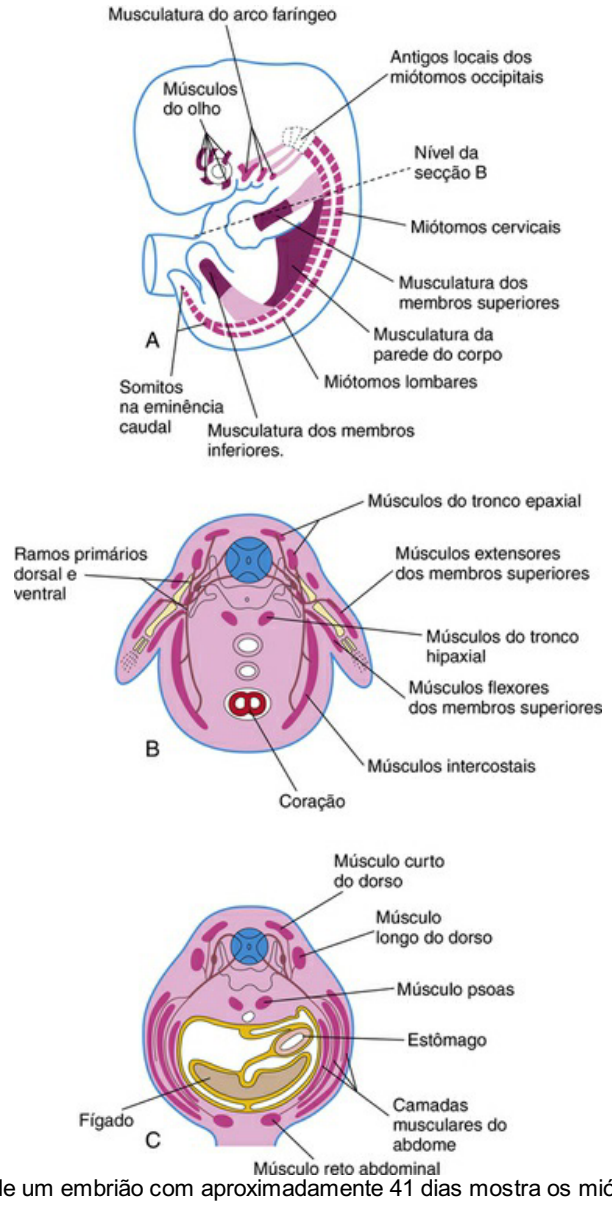


FIGURA 15-1 **A,** Representação de um embrião com aproximadamente 41 dias mostra os miótomos e o sistema muscular em desenvolvimento. **B**, Secção transversal do embrião ilustra os derivados epaxial e hipaxial de um miótomo. **C**, Secção semelhante de um embrião de 7 semanas mostra as camadas musculares formadas a partir dos miótomos.

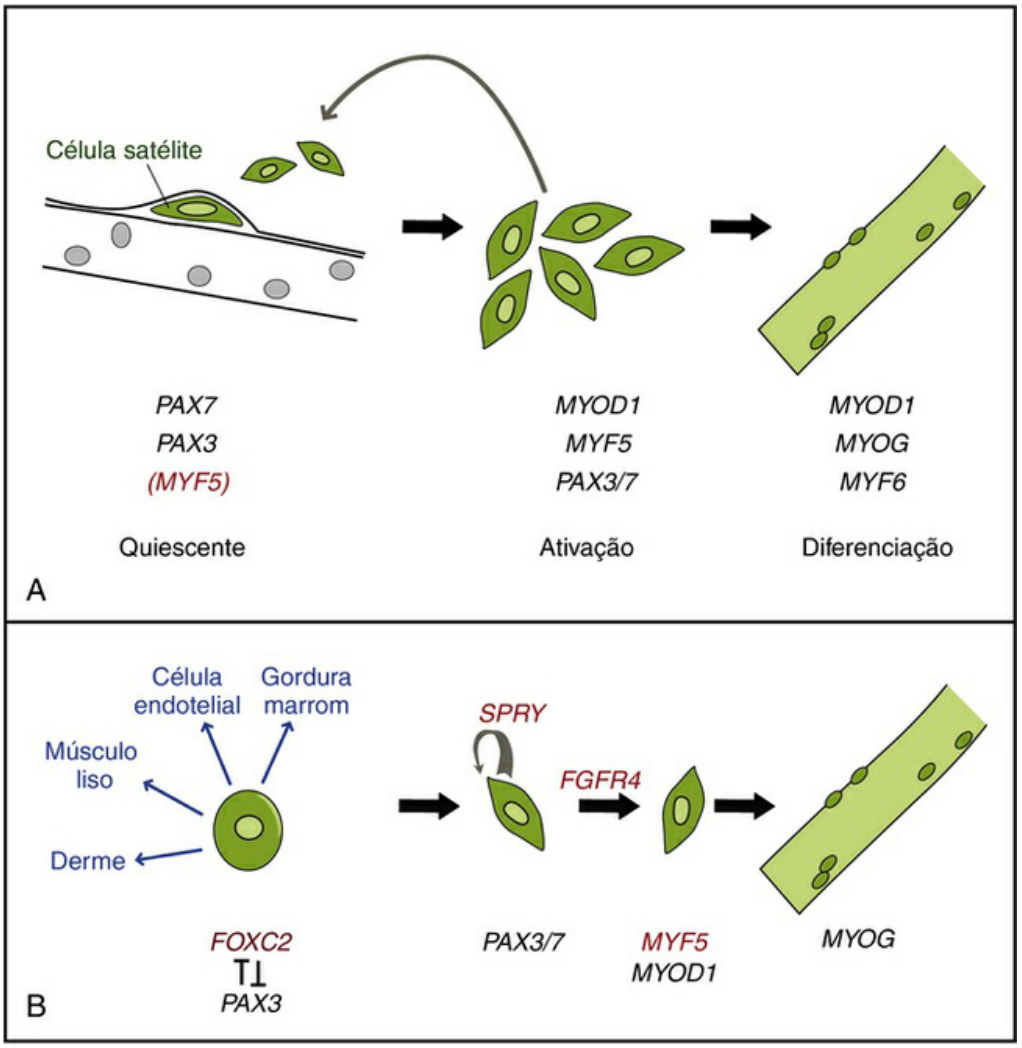


FIGURA 15-2 Regulação genética da progressão de células progenitoras musculares para a formação de músculo esquelético diferenciado. **A**, Células musculares satélite adultas progridem para formar nova fibra muscular. *MYF5* é mostrado no estado quiescente (*vermelho*) para indicar que os transcritos estão presentes, mas não a proteína. **B**, Durante a progressão de células somáticas na miogênese, a expressão de PAX3 ativa genes-alvo (*vermelho*) que regulam diferentes etapas desse processo. (De Buckingham M, Rigby PW: Gene regulatory networks and transcriptional mechanisms that control myogenesis, Dev Cell 28:225, 2014.)

A primeira indicação de miogênese (formação de músculo) é o alongamento dos núcleos e dos corpos celulares de células mesenquimais ao se diferenciarem em mioblastos. Essas células musculares primordiais logo se fundem para formar miotubos: estruturas alongadas, multinucleadas e cilíndricas.

No nível molecular, estes eventos são precedidos por ativação e expressão de genes da família MYOD de fatores de transcrição *basic helix-loop-helix* musculoespecíficos (incluindo MYOD, miogenina *[MYOG]*, MYF5, fator miogênico 6 *[MYF6]*, anteriormente chamado fator regulatório miogênico 4 *[MRF4]*) nas células precursoras miogênicas. *O ácido retinoico aumenta a miogênese esquelética pela regulação positiva da expressão de marcadores mesodérmicos e fatores de regulação miogênica. Tem sido sugerido que moléculas de sinalização do tubo neural ventral e da notocorda (p. ex., SHH) e outras do tubo neural dorsal (p. ex., WNTs, proteína morfogenética óssea 4 [BMP4]) e do ectoderma sobreposto (p. ex., WNTs, BMP4) regulam o início da miogênese e a indução do miótomo* (Fig. 15-3). Além disso, o crescimento muscular no feto resulta da fusão contínua de mioblastos e miotubos.

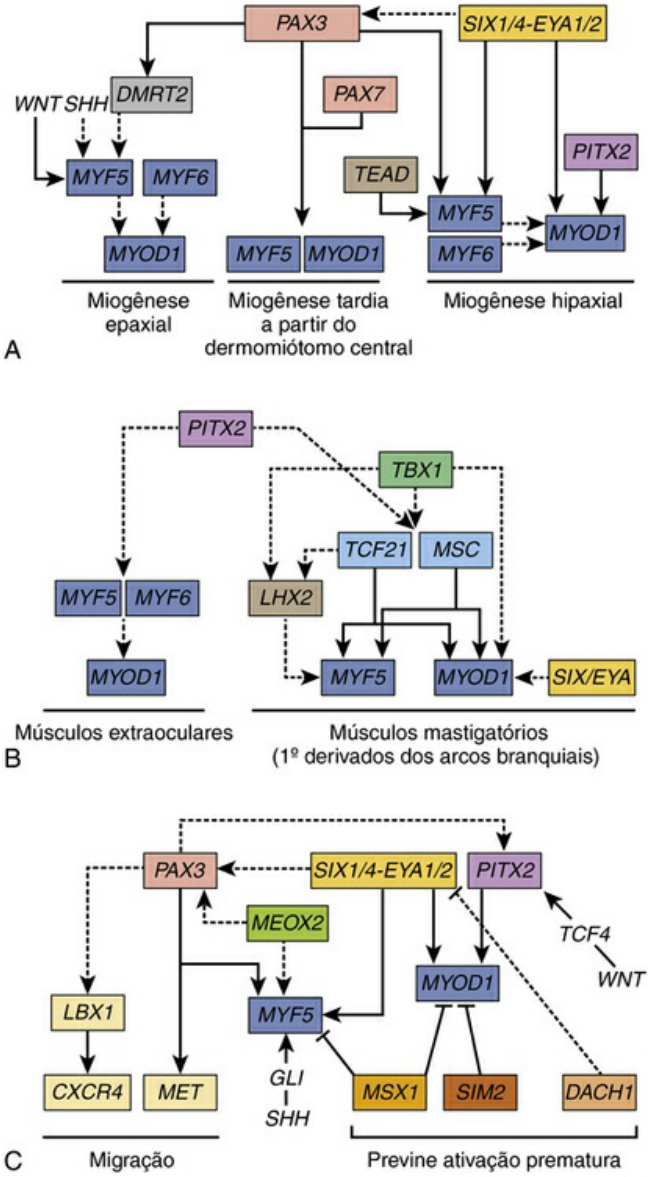


FIGURA 15-3 Redes reguladoras de genes governam a miogênese no tronco (**A**), na cabeça (**B**), e células que migram a partir do somito hipaxial para o membro anterior (**C**). (De Buckingham M, Rigby PW: Gene regulatory networks and transcriptional mechanisms that control myogenesis, Dev Cell 28:225, 2014.)

Durante ou após a fusão dos mioblastos, os **miofilamentos** se desenvolvem no citoplasma dos miotubos. Outras organelas características das células do músculo estriado, como as **miofibrilas**, também se formam. Assim que os miotubos se desenvolvem, eles se tornam revestidos com lâminas externas (camadas), que os separam do tecido conjuntivo circundante. **Fibroblastos** produzem as camadas de perimísio e epimísio da bainha fibrosa do músculo; o endomísio é formado pela lâmina externa e por fibras reticulares.

A maior parte dos músculos esqueléticos se desenvolve antes do nascimento, e quase todos os músculos restantes são formados até o final do primeiro ano. O aumento no tamanho de um músculo após o primeiro ano é resultado do aumento do diâmetro da fibra pela formação de mais miofilamentos. Os músculos aumentam em comprimento e largura para se desenvolverem com o esqueleto. O seu tamanho final depende da quantidade de exercício que é realizado. Nem todas as fibras musculares embrionárias persistem; muitas delas não conseguem estabelecer-se como unidades necessárias do músculo e logo degeneram.

Miótomos

Cada parte típica do miótomo de um somito se ramifica em uma **divisão epaxial dorsal** e uma **divisão hipaxial ventral** (Fig. 15-1 *B*). Cada nervo espinal em desenvolvimento se divide e envia um ramo para cada divisão de miótomo. O ramo dorsal primário supre a divisão epaxial, e o ramo principal ventral inerva a divisão hipaxial. Os mioblastos que formam os músculos esqueléticos do tronco são derivados do mesênquima das regiões dos miótomos dos somitos (Fig. 15-1). Alguns músculos, como os músculos intercostais, permanecem agrupados de forma segmentada como os somitos, mas a maioria dos mioblastos migra para longe do miótomo e formam

músculos não segmentados.

Estudos de marcação de genes em embriões de camundongos demonstram que fatores regulatórios miogênicos (MYOD, MYF6, MYF5 e MYOG) são essenciais para o desenvolvimento dos músculos hipaxial, epaxial, abdominais e intercostais.

Os mioblastos das divisões epaxial dos miótomos formam os músculos extensores do pescoço e da coluna vertebral (Fig. 15-4). Os músculos extensores embrionários derivados dos miótomos sacrais e coccígeos degeneram; seus derivados no adulto são os **ligamentos sacrococcígeos dorsais**. Mioblastos das divisões hipaxial dos miótomos cervicais formam os músculos escaleno, pré-vertebral, gênio-hióideo e infra-hióideo (Fig. 15-4). Os **miótomos torácicos** formam os músculos flexores lateral e ventral da coluna vertebral, e os **miótomos lombares** formam o músculo quadrado lombar. Os **miótomos sacrococcígeos** formam os músculos do diafragma pélvico e, provavelmente, os músculos estriados do ânus e dos órgãos sexuais.

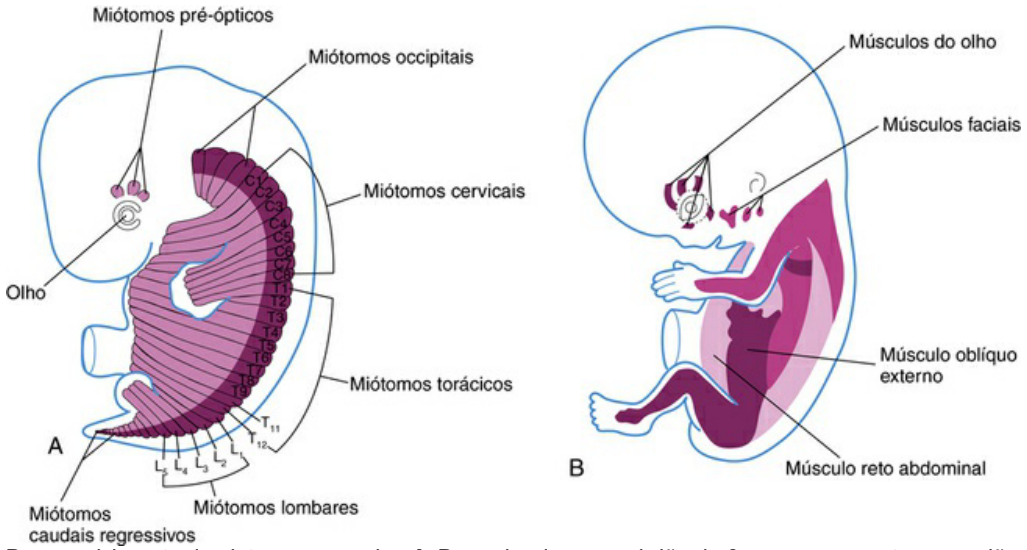


FIGURA 15-4 Desenvolvimento do sistema muscular. **A**, Desenho de um embrião de 6 semanas mostra as regiões do miótomo dos somitos que dão origem aos músculos esqueléticos. **B**, Desenho de um embrião de 8 semanas mostra o desenvolvimento do tronco e da musculatura do membro.

Músculos dos Arcos Faríngeos

Os mioblastos derivados dos arcos faríngeos, que se originam a partir do mesoderma paraxial não segmentado e **placa pré-cordal**, formam os músculos da mastigação, expressão facial, faringe e laringe, como descrito em outros locais (Capítulo 9, Fig. 9-6 e Tabela 9-1). Esses músculos são inervados por nervos do arco faríngeo.

Músculos Oculares

A origem dos músculos extrínsecos do olho é desconhecida. São, provavelmente, derivados das células mesenquimais próximas à placa pré-cordal (Figs. 15-1 e 15-4). Acredita-se que o mesênquima nessa área dê origem a três miótomos pré-ópticos. Mioblastos diferenciam-se de células mesenquimais derivadas desses miótomos. Grupos de mioblastos, cada um inervado pelo seu próprio nervo (nervo craniano [NC] III, NC IV ou NC VI), formam os músculos extrínsecos do olho.

Músculos da Língua

Inicialmente há quatro **miótomos occipitais (pós-ópticos)**; o primeiro par desaparece. Os mioblastos dos miótomos restantes formam os músculos da língua, que são inervados pelo nervo hipoglosso (NC XII).

Músculo dos Membros

A musculatura dos membros se desenvolve a partir de mioblastos que cercam os ossos em desenvolvimento (Fig. 15-1). Os mioblastos formam uma massa de tecido no aspecto dorsal (extensores) e ventral (flexores) dos

membros. Estudos de inserção e marcação de genes em aves e mamíferos demonstraram que as células precursoras miogênicas nos brotos dos membros se originam dos somitos. Essas células são primeiro situadas na parte ventral do dermomiótomo e são epiteliais em sua natureza (Capítulo 14, Fig. 14-1*D*). As células migram então para o primórdio dos membros.

Sinais moleculares do tubo neural e da notocorda induzem a expressão de PAX3, MYOD e MYF5 nos somitos. No broto do membro, PAX3 regula a expressão de MET (um fator de crescimento peptídeo migratório), que regula a migração das células miogênicas precursoras.

Desenvolvimento do músculo liso

Fibras musculares lisas se diferenciam a partir do **mesênquima esplâncnico** em torno do endoderma do intestino primitivo e seus derivados (Fig. 15-1). O mesoderma somático fornece músculo liso para as paredes de muitos vasos sanguíneos e linfáticos. Acredita-se que os músculos da íris (esfíncter e dilatador da pupila) e as células mioepiteliais nas glândulas mamárias e sudoríparas são derivadas das células mesenquimais que se originam a partir do ectoderma.

O primeiro sinal de diferenciação do músculo liso é o desenvolvimento de núcleos alongados em mioblastos fusiformes. Durante o desenvolvimento inicial, mioblastos adicionais continuam a se diferenciar a partir de células mesenquimais, mas não se fundem como no músculo esquelético; eles permanecem mononucleadas.

Durante o desenvolvimento posterior, a divisão de mioblastos existentes gradualmente substitui a diferenciação de novos mioblastos na produção de novo tecido muscular liso. Conforme células musculares lisas se diferenciam, elementos contráteis filamentosos, mas não sarcoméricos, se desenvolvem em seu citoplasma, e a superfície externa de cada célula adquire uma lâmina externa circundante. Como o desenvolvimento de fibras musculares lisas acontece em camadas ou feixes, elas recebem inervação autonômica. As células musculares e fibroblastos sintetizam e depositam fibras colágenas, elásticas e reticulares.

Desenvolvimento do músculo cardíaco

O músculo cardíaco se desenvolve a partir do mesoderma esplâncnico lateral, que dá origem ao mesênquima em torno do tubo cardíaco em desenvolvimento (Capítulo 13, Figs. 13-1*B* e 13-7*C-E*). Os **mioblastos cardíacos** se diferenciam do miocárdio primordial. *O músculo cardíaco é reconhecível na quarta semana*. Ele provavelmente se desenvolve através da expressão de genes cardíacos específicos. *Estudos sugerem que as proteínas PBX interagem com o fator de transcrição HAND2 promovendo a diferenciação do músculo cardíaco*. Estudos imuno-histoquímicos revelaram uma distribuição espacial de antígenos específicos de tecidos (isoformas de cadeia pesada de miosina) no coração embrionário entre a quarta e a oitava semana.

Fibras musculares cardíacas surgem por diferenciação e crescimento de células isoladas, ao contrário das fibras de músculo esquelético estriado, que se desenvolvem através da fusão de células. O crescimento das fibras musculares cardíacas resulta da formação de novos miofilamentos. Os mioblastos aderem uns aos outros, como no desenvolvimento de músculo esquelético, mas as membranas celulares não se desintegram. Essas áreas de adesão dão origem aos **discos intercalares** (locais intercelulares de fixação das células musculares cardíacas). No final do período embrionário, feixes especiais de células musculares se desenvolvem a partir do miocárdio trabecular original que possui junções comunicantes de rápida condução, com relativamente poucas miofibrilas e diâmetros relativamente maiores do que as fibras típicas do músculo cardíaco. Essas células musculares cardíacas atípicas (**fibras de Purkinje**) *formam o sistema de condução do coração* (Capítulo 13, Figs. 13-18*E* e 13–19*C* e *D*).

Anomalias dos músculos

A ausência de um ou mais músculos esqueléticos é mais comum do que geralmente conhecemos. Exemplos comuns são a cabeça esternocostal do peitoral maior, o palmar longo, o trapézio, o serrátil anterior e o quadrado femoral. Geralmente, apenas um único músculo está ausente de um lado do corpo, ou apenas uma parte do músculo não se desenvolve. Ocasionalmente, o mesmo músculo ou músculos podem estar ausentes em ambos os lados do corpo.

A **ausência do músculo peitoral maior** (muitas vezes sua parte esternal) é geralmente associada a **sindactilia** (fusão de dedos). Esses defeitos congênitos são parte da **síndrome de Poland** (ausência dos

músculos peitoral maior e menor, hipoplasia mamária ipsilateral e ausência da segunda à quarta costelas) (Fig. 15-5). A ausência do músculo peitoral maior é ocasionalmente associada à ausência da glândula mamária na mama e/ou hipoplasia do mamilo.

FIGURA 15-5 Uma menina com síndrome de Poland grave com ausência do músculo peitoral e do mamilo. (De Al-Quattan MM, Kozin SH: Update on embriology of the upper limb, *J Hand Surg Am* 38:1835, 2013.)

Alguns defeitos congênitos musculares, tais como a ausência congênita do diafragma, causam dificuldade em respirar, o que é geralmente associado à expansão incompleta dos pulmões ou parte de um pulmão (**atelectasia pulmonar**) e pneumonite (pneumonia). A ausência de músculos da parede abdominal anterior pode estar associada a defeitos gastrointestinais e geniturinário graves, tais como **extrofia da bexiga** (Capítulo 12, Fig. 12-24). O desenvolvimento muscular e a reparação muscular dependem da expressão de genes reguladores musculares.

Artrogripose

O termo *artrogripose* (artrogripose múltipla congênita) é utilizado clinicamente para descrever múltiplas **contraturas articulares congênitas** que afetam diferentes partes do corpo (Fig. 15-6). A artrogripose ocorre em 1 a cada 3.000 nascidos vivos. Ela inclui mais de 300 distúrbios heterogêneos. As causas de artrogripose não são claras. Em cerca de 30% dos casos, fatores genéticos estão envolvidos. Distúrbios neuropáticos e musculares e anomalias do tecido conjuntivo restringem os movimentos intrauterinos e podem levar a **acinesia fetal** (ausência ou perda do poder de movimento voluntário) e contraturas articulares. O envolvimento de contraturas em torno de certas articulações e não de outras podem oferecer pistas sobre a causa subjacente. Por exemplo, a **amioplasia** normalmente inclui contraturas em flexão bilateral do punho, extensão dos joelhos e talipes equinovarus, mas poupa outras articulações (Capítulo 16, Fig. 16-15).

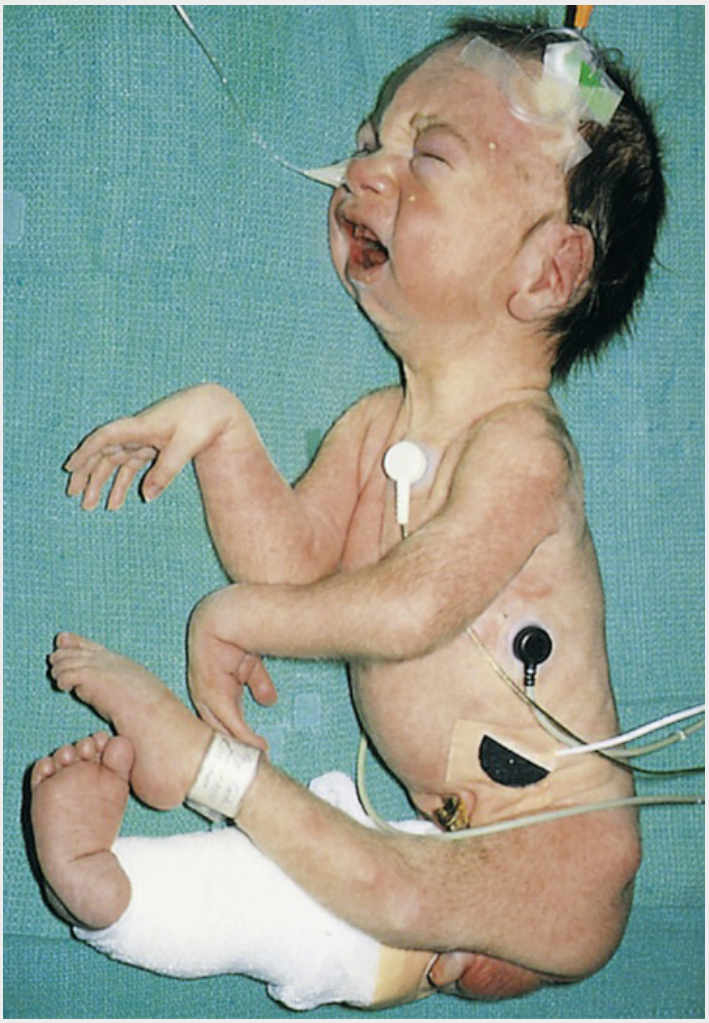


FIGURA 15-6 Neonato com múltiplas contraturas articulares devido a artrogripose. Crianças com esta síndrome possuem rigidez das articulações associadas a hipoplasia dos músculos associados.

Variações nos músculos

Todos os músculos estão sujeitos a certa quantidade de variação; no entanto, alguns são afetados mais frequentemente do que outros. Certos músculos são funcionalmente vestigiais (rudimentares), tais como aqueles da orelha externa e do couro cabeludo. Alguns músculos presentes em outros primatas aparecem em apenas alguns seres humanos (p. ex., músculo esternal, uma faixa encontrada às vezes paralela ao esterno). Variações na forma, posição e inserção dos músculos são comuns e geralmente são funcionalmente insignificantes.

Torcicolo congênito

Alguns casos de torcicolo (pescoço torto) podem resultar do dilaceramento de fibras do músculo esternocleidomastóideo (ECM) durante o parto. A hemorragia no músculo ocorre em uma área localizada, formando um **hematoma**. Uma massa sólida se desenvolve posteriormente por causa da **necrose** de fibras musculares e fibrose. O encurtamento do músculo geralmente é subsequente, causando inclinação lateral da cabeça para o lado afetado e uma ligeira inflexão da cabeça para o lado oposto ao do lado do músculo encurtado (Fig. 15-7).

FIGURA 15-7 Um menino de 11 anos de idade com torcicolo muscular congênito sem tratamento com restrição de flexão lateral à direita e rotação do pescoço limitada para a direita. (De Graham J: Smith's recognizable patterns of human deformation, ed 3, Philadelphia, 2007, Elsevier.)

Embora o trauma do nascimento possa ser uma causa do torcicolo, a condição tem sido observada em crianças nascidas por cesariana, o que sugere que há outras causas, incluindo aglomeração intrauterina e **miopatia primária** do ECM.

Síndrome de prune-belly

A deficiência do músculo abdominal e hipotonia são sinais da síndrome de *p*rune-belly. Recém-nascidos do sexo masculino com essa síndrome têm associado, comumente, **criptorquidismo** (falha de um ou ambos os testículos de descer), e megaureter (dilatação dos ureteres). A parede abdominal geralmente é tão fina que as vísceras (p. ex., intestinos) são visíveis e facilmente palpáveis. A causa da síndrome de prune-belly parece estar relacionada com a obstrução uretral transitória no embrião ou falha no desenvolvimento dos tecidos mesodérmicos específicos.

Músculos acessórios

Músculos acessórios se desenvolvem ocasionalmente. Por exemplo, um músculo sóleo acessório ocorre em cerca de 3% das pessoas. O primórdio do músculo sóleo pode sofrer divisão precoce para formar um sóleo acessório. Um músculo flexor acessório do pé (músculo quadrado plantar), ocasionalmente, pode desenvolver-se. Em alguns casos, músculos acessórios causam sintomas clínicos significativos.

Resumo do sistema muscular

- O desenvolvimento muscular ocorre por meio da formação de mioblastos, que sofrem proliferação para formar miócitos.
- O músculo esquelético é derivado da região dos miótomos dos somitos.
- Alguns músculos da cabeça e do pescoço são derivados do mesênquima do arco faríngeo.
- Os músculos dos membros se desenvolvem a partir de células precursoras miogênicas que circundam os ossos dos membros.
- O músculo cardíaco e a maioria dos músculos lisos são derivados do mesoderma esplâncnico.
- Ausência ou variação de alguns músculos é comum e geralmente é de pouca importância.

Problemas de orientação clínica

Caso 15-1

Uma criança com ausência da prega axilar anterior esquerda possuía também um mamilo esquerdo mais baixo do que o habitual.

- Ausência de qual músculo provavelmente causou estas observações não usuais?
- Qual síndrome você suspeita?
- Que características você procuraria?
- A criança poderá sofrer qualquer incapacidade se a ausência desse músculo for o único defeito congênito?

Caso 15-2

Uma estudante de medicina descobriu que possui somente um músculo longuíssimo palmar.

- Isso é um fato comum?
- Qual é a incidência?
- A ausência deste músculo causa alguma incapacidade?

Caso 15-3

Os pais de uma menina de 4 anos de idade observaram que ela sempre mantinha a cabeça ligeiramente inclinada para o lado direito e que um dos seus músculos do pescoço era mais proeminente que os demais. A história clínica revelou que seu parto havia sido um parto pélvico, aquele em que as nádegas são apresentadas.

- Nomeie o músculo que provavelmente é o mais proeminente.
- Este músculo puxa a cabeça da criança para o lado direito?
- Como é chamada esta deformidade?
- O que provavelmente causou o encurtamento do músculo que resultou nessa condição?

Caso 15-4

Um neonato possui um defeito na parede abdominal. A falha de músculo estriado em se desenvolver no plano mediano da parede abdominal anterior está associada à formação de um defeito congênito grave do sistema urinário.

- Como se chama este defeito?
- Qual é a provável base embriológica da falha do músculo em se formar neste neonato?

A discussão desses problemas é apresentada no Apêndice, na parte final deste livro.

Bibliografia e leitura sugerida

Bamshad, M., Van Heest, A. E., Pleasure, D. Arthrogryposis: a review and update. *J Bone Joint Surg Am*. 2009; 91(Suppl 4):40.

Bonnet, A., Dai, F., Brand-Saberi, B., et al. Vestigial-like 2 acts downstream of MyoD activation and is associated with skeletal muscle differentiation in chick myogenesis. *Mech Dev*. 2010; 127:120.

Bothe, I., Tenin, G., Oseni, A., et al. Dynamic control of head mesoderm patterning. *Development*. 2011; 138:2807.

Buckingham, M. Myogenic progenitor cells and skeletal myogenesis in vertebrates. *Curr Opin Genet Dev*. 2006; 16:525.

Cheng, J. C., Tang, S. P., Chen, T. M., et al. The clinical presentation and outcome of treatment of congenital muscular torticollis in infants—a study of 1,086 cases. *J Pediatr Surg*. 2000; 35:1091.

Cooperman, D. R., Thompson, G. H. Musculoskeletal disorders. In Martin R.J., Fanaroff A.A., Walsh M.C., eds.: *Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant*, ed 8, Philadelphia: Mosby, 2006.

Gasser, R. F. The development of the facial muscle in man. *Am J Anat*. 1967; 120:357.

Giacinti, C., Giodano, A. Cell cycle regulation in myogenesis. In: Giordano A., Galderisi U., eds. *Cell cycle regulation and differentiation in cardiovascular and neural systems*. New York: Springer, 2010.

Gibb, S., Maroto, M., Dale, J. K. The segmentation clock mechanism moves up a notch. *Trends Cell Biol*. 2010; 20:593.

Goncalves, L. F., Kusanovic, J. P., Gotsch, F., et al. The fetal musculoskeletal system. In Callen P.W., ed.: *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*, ed 5, Philadelphia: Elsevier, 2008.

Kablar, B., Krastel, K., Ying, C., et al. Myogenic determination occurs independently in somites and limb buds. *Dev Biol*. 1999; 206:219.

Kablar, B., Tajbakhsh, S., Rudnick, M. A. Transdifferentiation of esophageal smooth muscle is myogenic bHLH factor-dependent. *Development*. 2000; 127:1627.

Kalcheim, C., Ben-Yair, R. Cell rearrangements during development of the somite and its derivatives. *Curr Opin Genet Dev*. 2005; 15:371.

Martin, J., Afouda, B. A., Hoppler, S. Wnt/beta-catenin signaling regulates cardiomyogenesis via GATA transcription factors. *J Anat*. 2010; 216:92.

Mathew, S. J., Hansen, J. M., Merrell, A. J., et al. Connective tissue fibroblasts and Tcf4 regulate myogenesis. *Development*. 2011; 138:371.

Maves, L., Tyler, A., Moens, C. B., et al. Pbx acts with Hand 2 in early myocardial differentiation. *Dev Biol*. 2009; 333:409.

Messina, G., Biressi, S., Monteverde, S., et al. Nfix regulates fetal-specific transcription in developing skeletal muscle. *Cell*. 2010; 140:554.

Moore, K. L., Dalley, A. F., Agur, A. M.R. *Clinically oriented anatomy*, ed 7. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.

Noden, D. M. Vertebrate craniofacial development—the relation between ontogenetic process and morphological outcome. *Brain Behav Evol*. 1991; 38:190.

CAPÍTULO 16

Desenvolvimento dos Membros

Estágios Iniciais do Desenvolvimento dos Membros

Estágios Finais do Desenvolvimento dos Membros
- Inervação Cutânea dos Membros
- Suprimento Sanguíneos dos Membros

Defeitos Congênitos dos Membros

Resumo do Desenvolvimento dos Membros

Problemas de Orientação Clínica

Estágios iniciais do desenvolvimento dos membros

Os membros superiores do embrião aparecem aos 26 dias de gestação. O broto do membro inferior se torna visível ao final da quarta semana com a ativação de um grupo de células mesenquimais no mesoderma lateral somático (Fig. 16-1*A*). Genes homeobox (Hox) regulam a padronização na formação dos membros. Os **brotos dos membros** formam-se abaixo de uma faixa espessa de ectoderma, a **crista ectodérmica apical** (**CEA**) (Fig. 16-2*A*). Os brotos aparecem pela primeira vez como pequenas protuberâncias na parede ventrolateral do corpo (Fig. 16-1). Os brotos do membro superior estão visíveis com 24 dias, e os brotos do membro inferior aparecem 1 a 2 dias depois. Cada broto do membro consiste de um núcleo mesenquimal de mesoderma, coberto por uma camada de ectoderma.

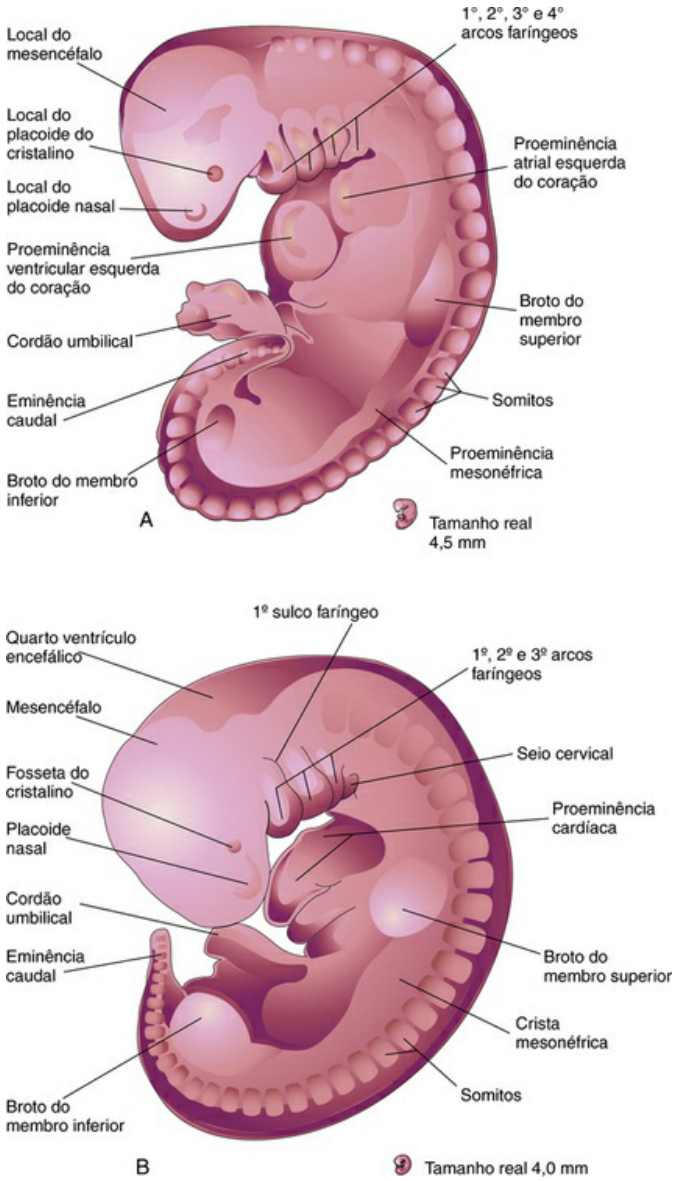


FIGURA 16-1 Ilustrações de embriões humanos mostrando o desenvolvimento dos membros. **A,** Visão lateral de um embrião com aproximadamente 28 dias. O broto do membro superior aparece como uma tumefação ou protuberância na parede ventrolateral do corpo. O broto do membro inferior é bem menor que o broto do membro superior. **B,** Visão lateral de um embrião com aproximadamente 32 dias. Os brotos do membro superior estão em formato de pá e os brotos do membro inferior estão semelhantes a nadadeiras. (Modificado de Nishimura H, Semba R, Tanimura T, Tanaka O: *Prenatal development of the human with special reference to craniofacial structures: an atlas,* Washington, DC, 1977, National Institutes of Health.)

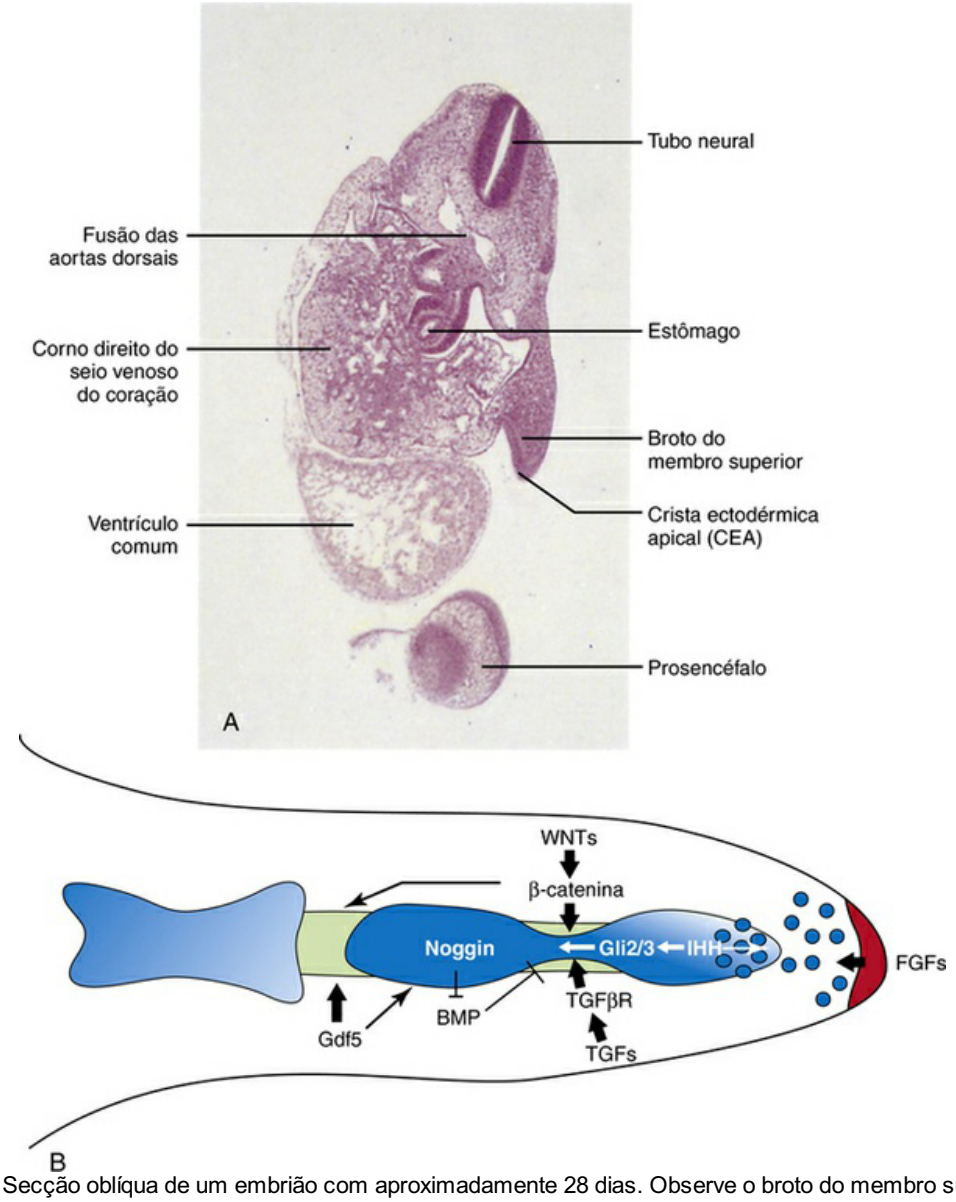


FIGURA 16-2 **A,** Secção oblíqua de um embrião com aproximadamente 28 dias. Observe o broto do membro superior em forma de pá, lateral ao coração embrionário e a crista ectodérmica apical (CEA). **B,** Vias de sinalização regulam o alongamento e a segmentação dos raios digitais. Na CEA, a sinalização do fator de crescimento fibroblástico (FGF) *(vermelho)* mantém uma pequena população de células mesenquimais indiferenciadas sob a crista, que são incorporadas ativamente na condensação digital *(azul)*. No local futuro da articulação, as células condrogênicas recém-diferenciadas se modificam na interzona de destino sob regulação de múltiplas vias sinalizadoras. WNTs estimulam a desdiferenciação do condrócito através da sinalização WTN canônica. A *Indian hedgehog* (IHH) sinaliza para a região da interzona através da expressão localizada dos fatores de transcrição *Gli2* e *Gli3*. Os fatores de crescimento transformadores enviam sinais para as células da interzona através do receptor tipo II. O fator 5 de diferenciação do crescimento *(Gdf5)* regula a progressão da articulação e da esqueletogênese dos elementos digitais. *BMP*, Proteína morfogenética óssea; *TGFβR,* receptor do fator de crescimento transformador β. (**A,** De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: Color atlas of clinical embryology, ed 2, Philadelphia, 2000, Saunders. **B,** De Hu J, He L: Patterning mechanisms controlling digit development, *J Genet Genomics* 35:517–524, 2008.)

Os brotos dos membros se alongam pela proliferação do mesênquima. Os brotos dos membros superiores aparecem desproporcionalmente baixos no tronco embrionário, devido ao desenvolvimento inicial da metade cranial do embrião (Fig. 16-1). Os estágios iniciais do desenvolvimento dos membros são semelhantes para os membros superiores e inferiores (Figs. 16-1*B* e 16-4). Mais tarde, diferenças distintas surgem por causa da diferença na forma e na função das mãos e pés.

Os **brotos dos membros superiores** se desenvolvem opostos aos segmentos cervicais caudais e os **brotos dos membros inferiores** se formam opostos aos segmentos lombar e sacral superior. No ápice de cada broto do membro, o ectoderma se espessa para formar a **CEA**. Essa crista é uma estrutura epitelial em multicamadas especializada (Fig. 16-2) que é induzida pelo fator parácrino, fator de crescimento dos fibroblastos 10 (FGF10), a partir do mesênquima subjacente. A sinalização da proteína morfogênica do osso (BMP) é necessária para essa formação.

O FGF8, secretado pela CEA, exerce uma influência indutora no mesênquima do membro que inicia o crescimento e o desenvolvimento dos membros em um eixo proximal-distal. O ácido retinoico promove a formação do broto do membro

pela inibição da sinalização do FGF. Células mesenquimais se agregam na margem posterior do broto do membro para formar a **zona de atividade de polarização**, um importante centro de sinalização no desenvolvimento do membro. *FGFs a partir da CEA ativam a zona de atividade de polarização, que causa a expressão do sonic hedgehog (genes* **SHH**).

As secreções de ***SHH*** *(morfogênicas) controlam a padronização normal dos membros ao longo do eixo anteroposterior. A expressão do gene WNT7A pelo ectoderma dorsal fora da CEA do broto do membro e do gene homeobox engrailed 1 (****EN1****) pelo aspecto ventral estão envolvidos na especificação do eixo dorsal-ventral. A própria CEA é mantida por sinais indutores provenientes dos genes SHH e WNT7. Tem-se sugerido que a epiprofina, um fator de transcrição de dedos de zinco, regula a sinalização de WNT no broto do membro (Fig. 16-2B).*

O mesênquima adjacente à CEA consiste de células de rápida proliferação indiferenciadas, ao passo que as células mesenquimais proximais a ele se diferenciam em vasos sanguíneos e modelos de cartilagem óssea. A terminação distal dos brotos dos membros se achatam em *placas das mãos* e *placas dos pés* (Fig. 16-3 e Fig. 16-4*B* e *H*). Estudos mostram que o ácido retinoico endógeno também está envolvido no desenvolvimento e no padrão de formação dos membros.

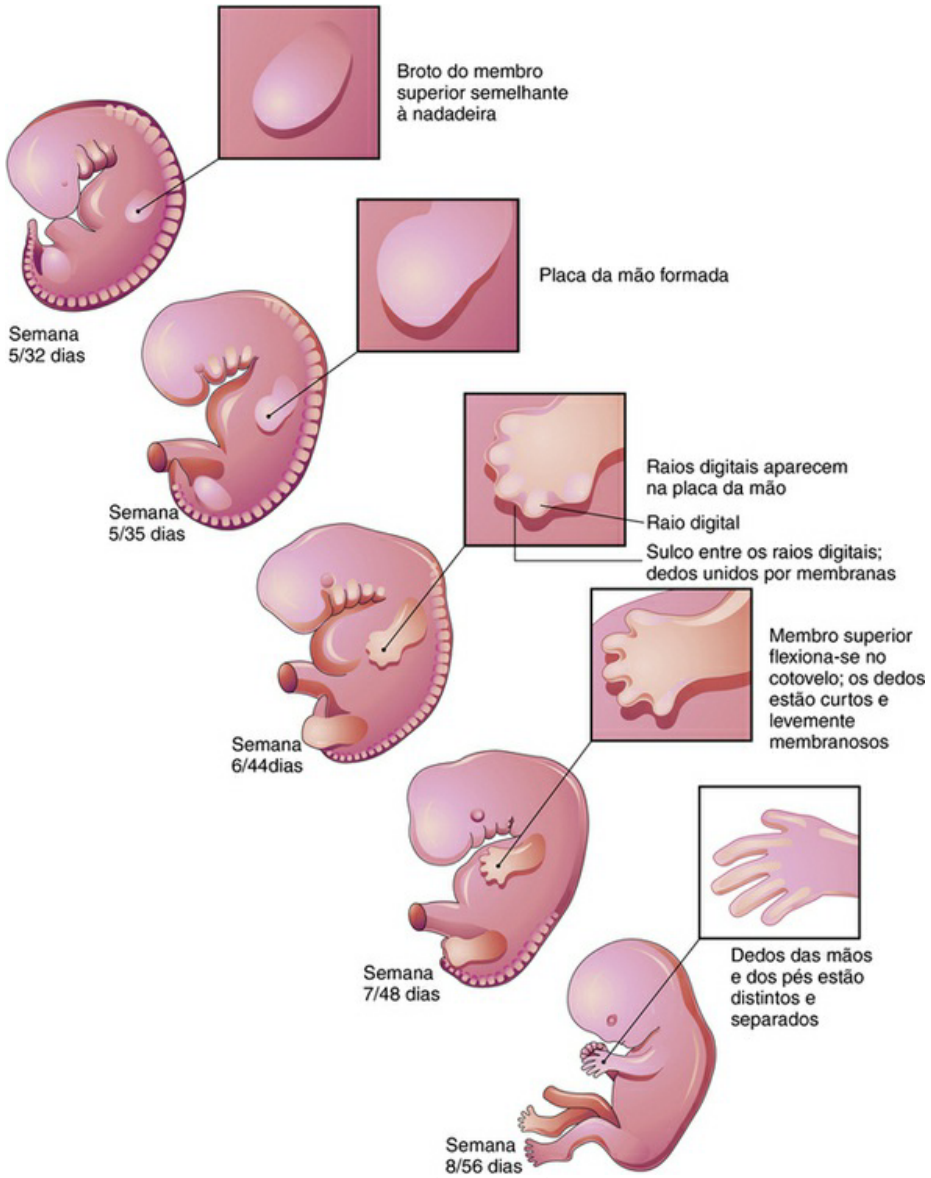


FIGURA 16-3 Ilustrações do desenvolvimento dos membros (32-56 dias). Os membros superiores se desenvolvem antes dos membros inferiores.

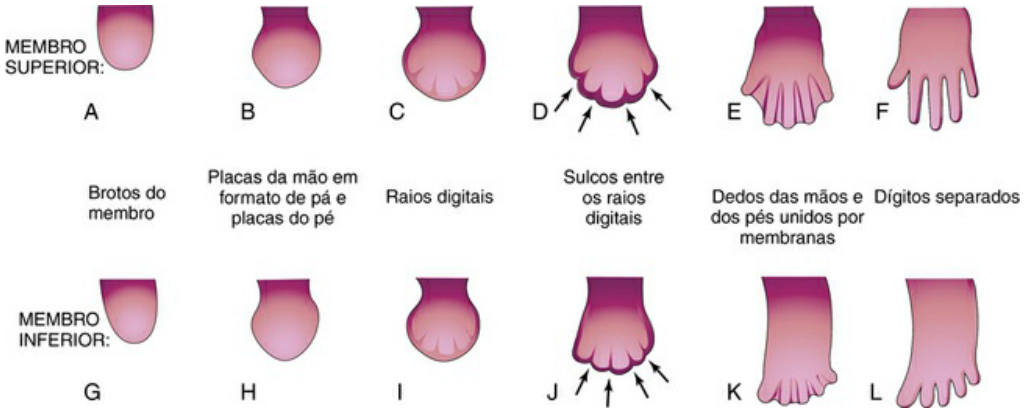


FIGURA 16-4 Ilustrações do desenvolvimento do membro entre a quarta e a oitava semanas – mãos nos dias 27 (**A**), 32 (**B**), 41 (**C**), 46 (**D**), 50 (**E**) e 52 (**F**); pés nos dias 28 (**G**), 36 (**H**), 46 (**I**), 49 (**J**), 52 (**K**) e 56 (L). Os estágios iniciais são semelhantes exceto que o desenvolvimento das mãos precede o dos pés por um ou dois dias. As *setas* em **D** e **J** indicam o processo de degeneração do tecido (apoptose) que separa os dedos das mãos e dos pés.

Ao final da sexta semana, o tecido mesenquimal nas **placas das mãos** se condensou para formar os **raios digitais** (Figs. 16-3 e 16-4*C*). Essas condensações mesenquimais esboçam o formato para os dígitos (dedos) nas placas das mãos. Durante a sétima semana, condensações similares do mesênquima se condensam para formar os raios digitais e dedos nas placas dos pés (Fig. 16-4*I*).

Na ponta de cada raio digital, uma parte da CEA induz o desenvolvimento do mesênquima no **primórdio** mesenquimal **dos ossos** (falanges) dos dígitos (Fig. 16-6*C* e *D*). Os intervalos entre os raios digitais são ocupados por um mesenquima frouxo. Essas regiões interpostas de mesênquima logo se desfazem, formando os *sulcos entre os raios digitais* (Fig. 16-5; Fig. 16-3 e Fig. 16-4*D* e *F*). A medida que a degeneração do tecido progride, os dígitos separados (dedos das mãos e dos pés) são formados ao final da oitava semana (Fig. 16-6; Fig. 16-4*E*, *F*, *K* e *L*).

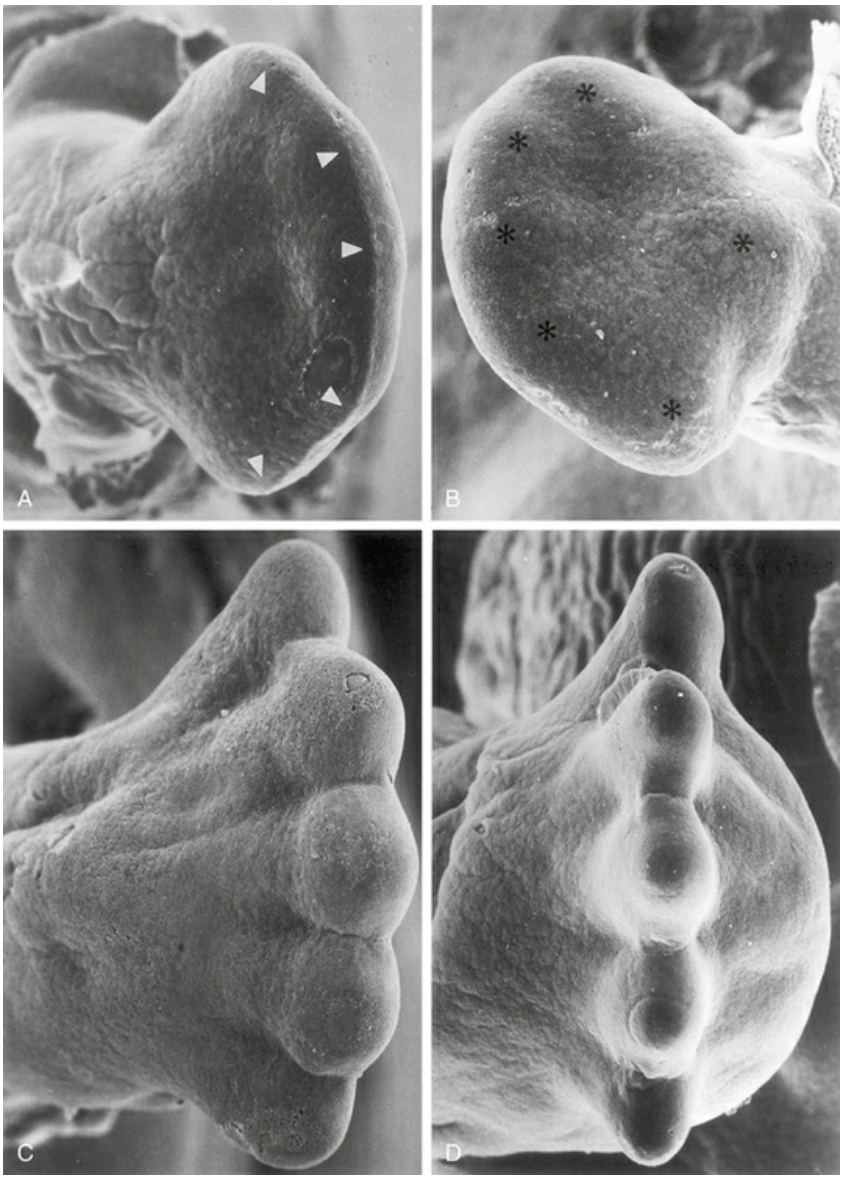


FIGURA 16-5 Micrografias eletrônicas de varredura mostra visões dorsal (**A**) e plantar (**B**) do pé direito de um embrião de aproximadamente 48 dias. Os brotos dos dedos do pé (*cabeças de setas* em **A**) e o coxim do calcanhar e a elevação metatársica palpáveis (*asteriscos* em **B**) acabaram de aparecer. Visões dorsal (**C**) e distal (**D**) do pé direito de embriões de aproximadamente 55 dias, mostra que as pontas dos dedos do pé estão separadas e a degeneração interdigital se iniciou. Observe a dorsiflexão do metatarso e dos dedos do pé (**C**), assim como o coxim do calcanhar espessado (**D**). (De Hinrichsen KV, Jacob HJ, Jacob M, et al: Principles of ontogenesis of leg and foot in man. *Ann Anat* 176:121, 1994.)

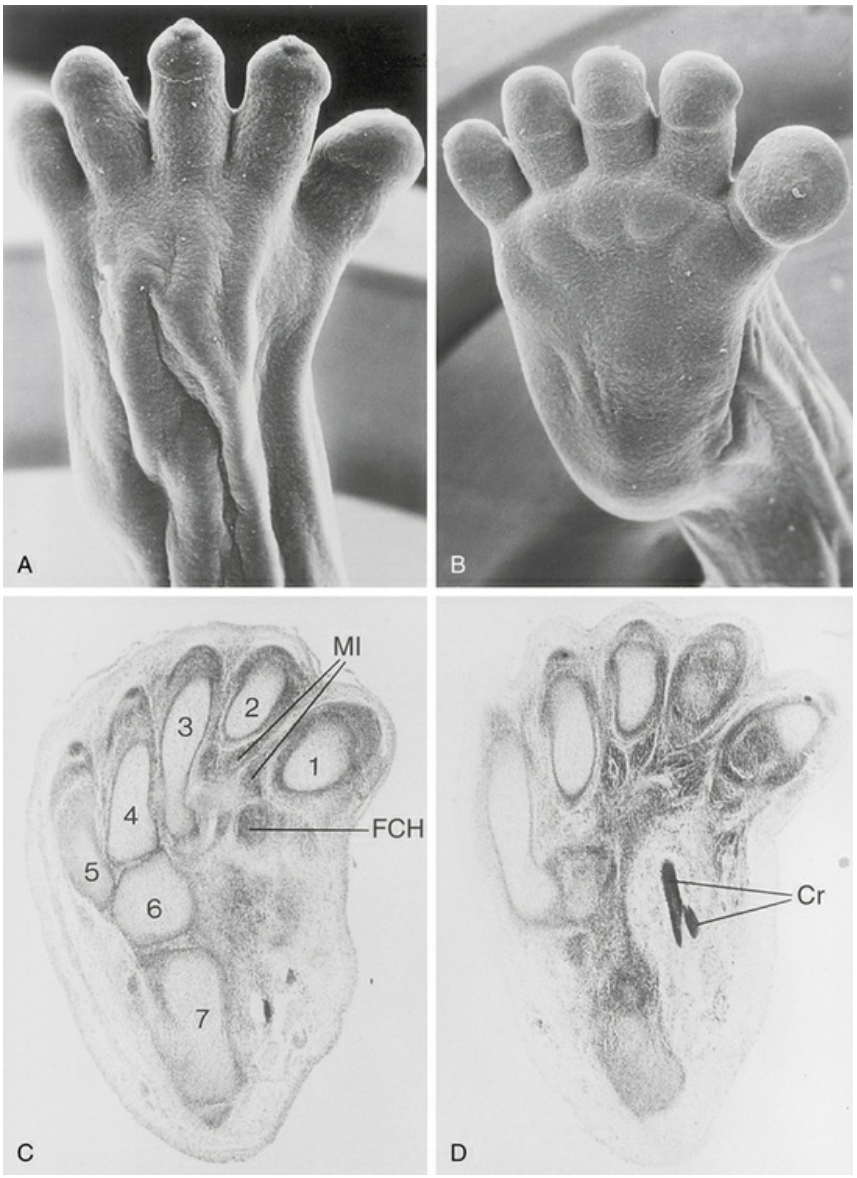


FIGURA 16-6 Micrografias eletrônicas de varredura apresenta uma visão dorsal do pé esquerdo (**A**) e uma visão plantar do pé direito (**B**) de um embrião de 8 semanas. Embora o pé esteja supinado, a dorsiflexão é nítida. **C** e **D**, Secções de parafina do tarso e do metatarso de um embrião jovem, corados com hematoxilina e eosina, mostram as cartilagens metatársicas *(1-5)*, cartilagem cubital *(6)* e calcâneo *(7)*. A separação entre os músculos interósseos *(MI)* e os músculos flexores curtos do hálux *(FCH)* é vista claramente. O cruzamento plantar *(Cr)* dos tendões do flexor longo dos dedos e do hálux é apresentado em **D**. (De Hinrichsen KV, Jacob HJ, Jacob M, et al: Principles of ontogenesis of leg and foot in man. *Ann Anat* 176:121, 1994.)

Estudos moleculares indicam que os estágios iniciais da padronização dos membros e formação de dígitos envolvem a expressão do gene *patched 1* (*PTCH1*), que é essencial para a regulação posterior da via SHH. A **morte celular programada** *(apoptose)* é responsável pela desintegração do tecido nas regiões interdigitais. O antagonismo entre o ácido retinoico e o fator de crescimento transformador β (TGF-β) parece controlar as apoptoses interdigitais. O bloqueio desses eventos celulares e moleculares pode contribuir para a sindactilia, presença demembranas nos dedos das mãos e dos pés (Fig. 16-14*C* e *D*).

Estágios finais do desenvolvimento dos membros

À medida que os membros se alongam, os modelos mesenquimais dos ossos são formados por agregações celulares (Fig. 16-7*B*). **Centros de condrificação** aparecem na quinta semana. Ao final da sexta semana, todo o esqueleto do membro está cartilaginoso (Fig. 16-7; Capítulo 14, Fig. 14-13*D* e *E*). A **osteogênese de ossos longos** inicia-se na sétima semana a partir dos centros de ossificação primários no meio dos modelos cartilaginosos dos ossos longos. Os **centros de ossificação** estão presentes em todos os ossos longos na 12ª semana (Capítulo 14, Fig. 14-14*A*).

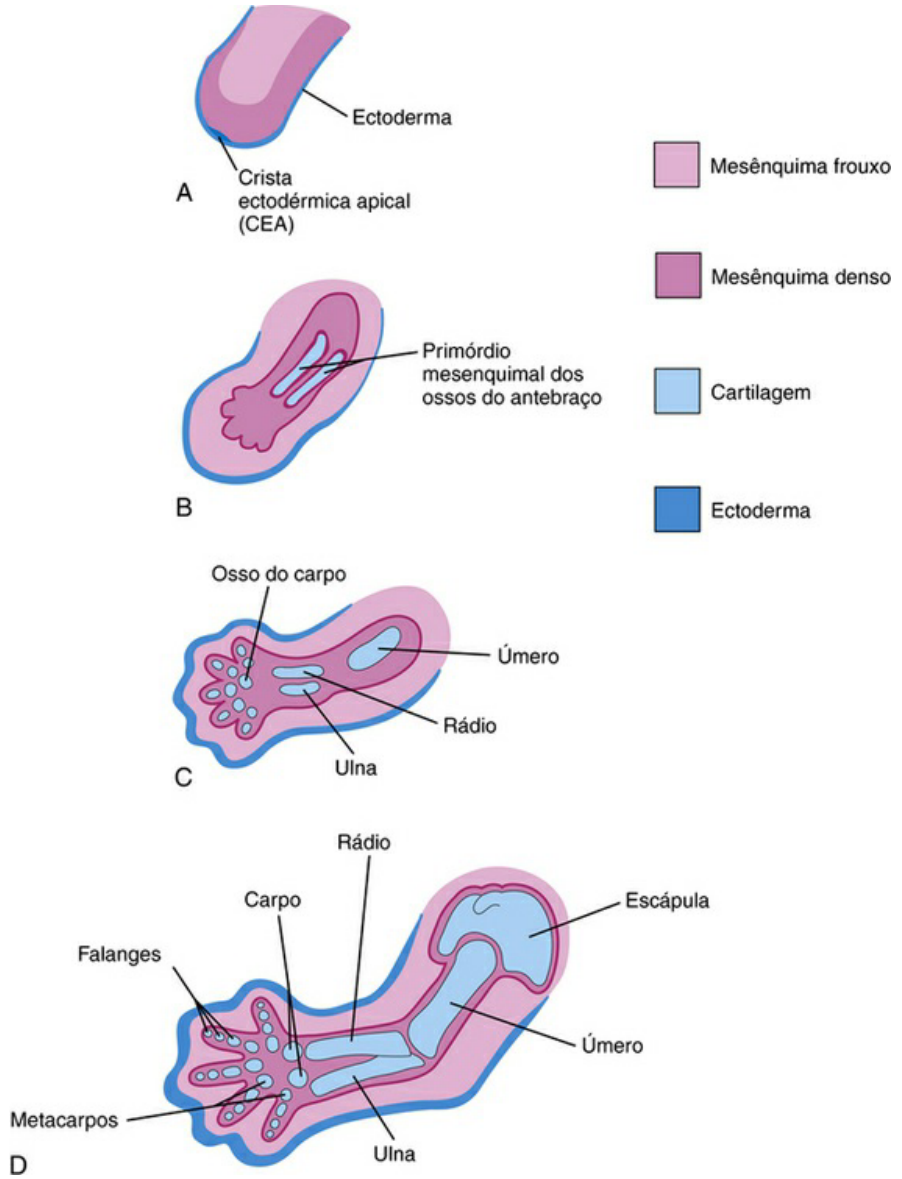


FIGURA 16-7 Secções longitudinais esquemáticas do membro superior de um embrião humano mostra o desenvolvimento dos ossos cartilaginosos com 28 (**A**), 44 (**B**), 48 (**C**) e 56 (**D**) dias.

A partir das **regiões do dermomiótomo** dos somitos, células precursoras miogênicas migram para os brotos dos membros e depois diferenciam-se em **mioblastos**, precursores das células musculares. *O receptor c-Met tirosina-quinase (codificado pelo gene* MET*) tem um papel essencial na regulação desse processo.* À medida que os ossos longos se formam, os mioblastos se agregam e formam uma grande massa muscular em cada broto do membro (Capítulo 15, Fig. 15-1). No geral, essa massa muscular se separa em componentes dorsal (extensor) e ventral (flexor). O mesênquima no broto do membro também dá origem aos ligamentos e aos vasos sanguíneos.

Ao início da sétima semana, os membros se estendem ventralmente. Originalmente, o aspecto flexor dos membros está ventral e o aspecto extensor está dorsal; as margens pré-axial e pós-axiais estão cranial e caudal, respectivamente (Fig. 16-10*A* e *D*). Os membros superior e inferior em desenvolvimento rotam em direções opostas e em graus diferentes (Figs. 16-8 e 16-9):

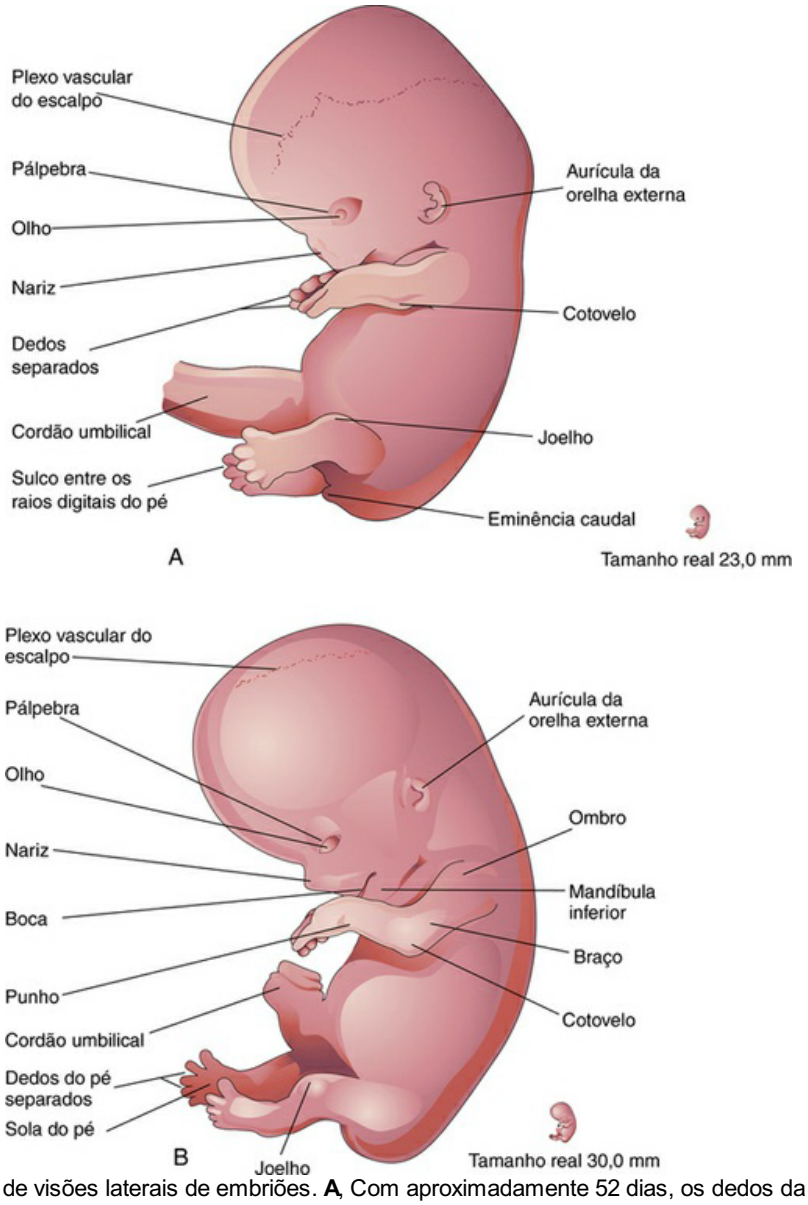


FIGURA 16-8 Desenhos de visões laterais de embriões. **A**, Com aproximadamente 52 dias, os dedos da mão estão separados, e os dedos do pé estão começando a se separar. Observe que os pés estão em formatos de leque. **B**, Com aproximadamente 56 dias, todas as regiões dos membros estão aparentes, e os dígitos das mãos e dos pés estão separados. (Modificado de Nishimura H, Semba R, Tanimura T, Tanaka O: Prenatal development of the human with special reference to craniofacial structures: an atlas, Washington, DC, 1977, National Institutes of Health.)

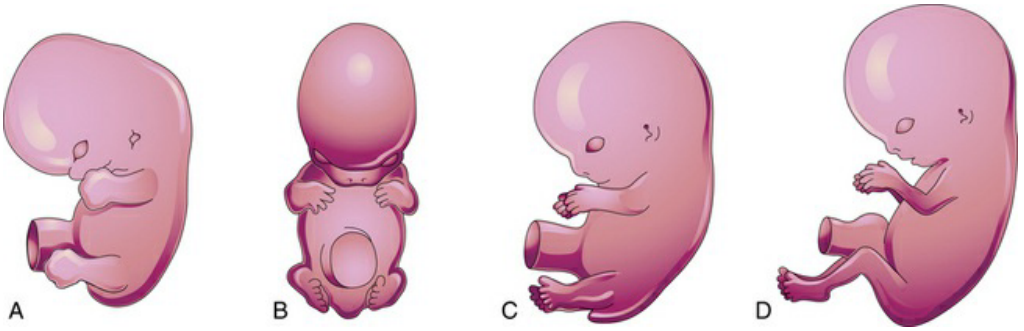


FIGURA 16-9 Ilustrações de alterações posicionais dos membros em desenvolvimento de embriões. **A**, Com aproximadamente 48 dias, os membros se estendem ventralmente, e as placas das mãos e placas dos pés voltam-se umas para as outras. **B**, Com aproximadamente 51 dias, os membros superiores estão flexionados no cotovelo, e as mãos estão curvadas sobre o tórax. **C**, Com aproximadamente 54 dias, as solas dos pés estão voltadas para a região medial. **D**, Com aproximadamente 56 dias (final do estágio embrionário), os cotovelos apontam caudalmente e os joelhos cranialmente.

- *Os membros superiores rotam lateralmente* até 90 graus em seu eixo longitudinal; como resultado, os futuros cotovelos voltam-se para a região dorsal, e os músculos extensores localizam-se nos aspectos lateral e posterior do membro.

- *Os membros inferiores rotam medialmente* até quase 90 graus; portanto, os futuros joelhos voltam-se para a face ventral, e os músculos extensores se localizam no aspecto anterior do membro.

Com relação ao desenvolvimento, o rádio e a tíbia são ossos homólogos, assim como são a ulna e a fíbula; da mesma forma, o polegar e o hálux são dedos homólogos. **Articulações sinoviais** aparecem no início do período fetal (nona semana), coincidindo com a diferenciação funcional dos músculos dos membros e suas inervações.

Inervação Cutânea dos Membros

Existe uma forte relação entre o crescimento e a rotação dos membros e seu aporte nervoso cutâneo segmentar. **Axônios motores** que têm origem na medula espinhal, entram no broto do membro durante a quinta semana e crescem para as massas musculares dorsal e ventral. **Axônios sensoriais** entram nos brotos dos membros depois dos axônios motores e os utilizam para guiá-los. Células da crista neural, os precursores das células de Schwann, cercam as fibras nervosas motoras e sensoriais nos membros e formam o **neurolema** (bainha de Schwann) e as **bainhas mielínicas** (Capítulo 17, Fig. 17-11).

Durante a quinta semana, os nervos periféricos crescem a partir do desenvolvimento dos **plexos dos membros,** braquial e lombossacral, no mesênquima dos membros (Fig. 16-10*B* e *E*). Os **nervos espinhais** estão distribuídos em faixas segmentais, suprindo as superfícies dorsal e ventral dos membros. Um **dermátomo** é a área da pele suprida por um único nervo espinhal e seu gânglio espinhal; entretanto, as áreas dos nervos cutâneos e dermátomos apresentam uma sobreposição considerável.

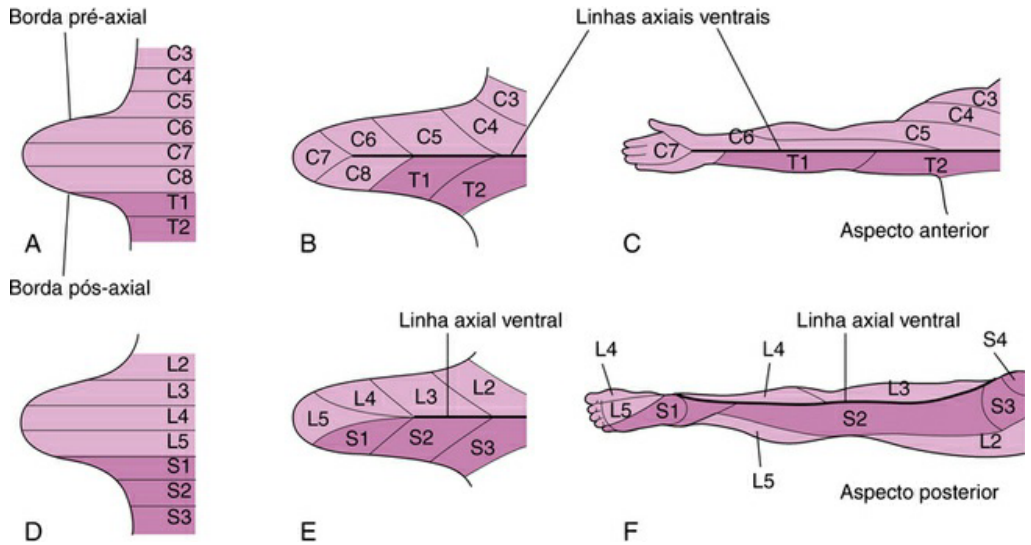


FIGURA 16-10 Ilustrações do desenvolvimento do padrão de dermátomos dos membros. As linhas axiais indicam áreas nas quais há sobreposição sensorial. **A** e **D**, Aspecto ventral dos brotos dos membros no início da quinta semana. Nesse estágio, o padrão dos dermátomos apresenta um arranjo segmental primitivo. **B** e **E**, Visões semelhantes ao final da quinta semana mostram um arranjo modificado dos dermátomos. **C** e **F**, O padrão dos dermátomos dos membros superior e inferior de adultos. O padrão dos dermátomos primitivos desapareceu, porém uma sequência ordenada de dermátomos ainda pode ser reconhecida. Observe em **F** que a maior parte da superfície ventral original do membro inferior, localiza-se atrás do membro adulto. Esse arranjo resulta da rotação medial do membro inferior que ocorre em direção ao final do período embrionário. No membro superior (**C**), a linha axial ventral se estende ao longo da superfície anterior do braço e antebraço. No membro inferior (**F**), a linha axial ventral se estende ao longo do lado medial da coxa e do joelho, e abaixo do aspecto posteromedial da perna até o calcanhar.

À medida que os membros se alongam, a distribuição cutânea dos nervos espinhais migra ao longo dos membros e tão logo atingem a superfície das partes distais dos membros. Embora o padrão dos dermátomos originais se altere durante o crescimento dos membros, uma sequência ordenada de distribuição ainda pode ser reconhecida no adulto (Fig. 16-10*C* e *F*). No membro superior, as áreas inervadas pelos nervos espinhais C5 e C6 são contíguas às áreas inervadas por T2, T1 e C8, porém a sobreposição entre elas é mínima na linha axial ventral.

A **área de um nervo cutâneo** é a região da pele inervada por um nervo periférico. Se a raiz dorsal que inerva a área é cortada, os padrões dos dermátomos indicam que pode haver um leve déficit na área indicada. Entretanto, devido à sobreposição dos dermátomos, uma região particular da pele não é inervada exclusivamente por um único nervo segmental. Os dermátomos dos membros podem ser rastreados progressivamente seguindo pelo aspecto lateral do membro superior e voltando pelo aspecto medial. Uma

distribuição comparável dos dermátomos ocorre nos membros inferiores, que podem ser rastreados abaixo do aspecto ventral e, então, pelo aspecto dorsal. À medida que os membros crescem, eles carregam seus nervos com eles; isso explica o curso oblíquo dos nervos que se originam dos plexos braquial e lombossacral.

Suprimento Sanguíneo dos Membros

Os brotos dos membros são irrigados por ramos das **artérias intersegmentares** (Fig. 16-11*A*), que se originam da **aorta dorsal** e formam uma fina rede capilar por todo o mesênquima. O padrão vascular primitivo consiste de uma **artéria axial primária** e seus ramos (Fig. 16-11*B* e *C*), que drenam para um seio marginal periférico. O sangue no **seio marginal** drena para uma veia periférica. Os padrões vasculares se alteram à medida que o membro se desenvolve, principalmente pela **angiogênese**. Os vasos recém-formados unem-se a outros brotos de vasos para formar vasos novos.

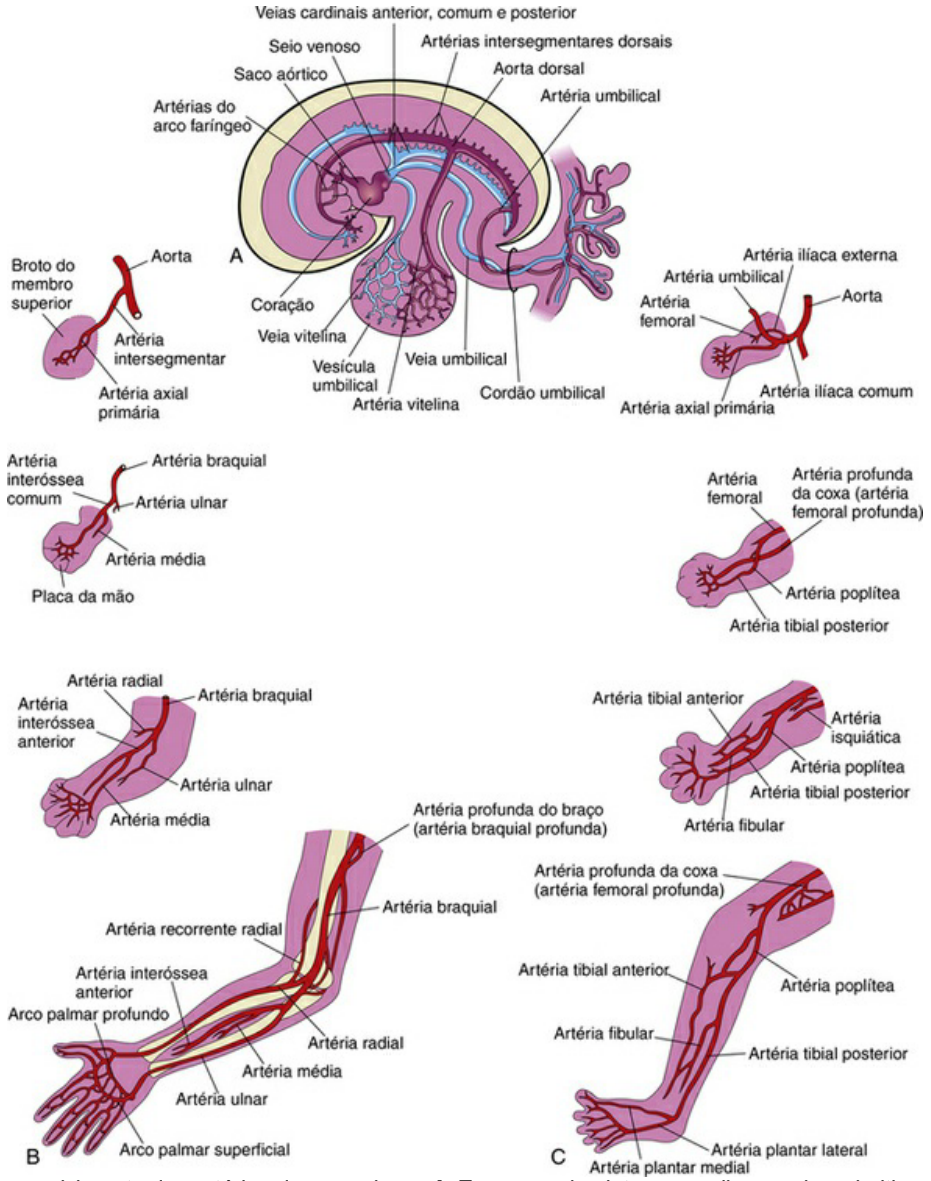


FIGURA 16-11 Desenvolvimento das artérias dos membros. **A**, Esquema do sistema cardiovascular primitivo em um embrião com aproximadamente 26 dias. **B**, Desenvolvimento das artérias no membro superior. **C**, Desenvolvimento das artérias no membro inferior.

A artéria axial primária se torna a **artéria braquial** do braço e a artéria interóssea comum do antebraço (Fig. 16-11*B*), que possui ramificações interósseas anterior e posterior. As artérias ulnar e radial são ramos terminais da artéria braquial. À medida que os dígitos se formam, o seio marginal fragmenta-se e o padrão venoso final, representado pelas veias basílica e cefálica e suas tributárias, se desenvolve. No membro inferior, a artéria axial primária se torna a **artéria profunda da coxa** *(artéria femoral profunda)* e as **artérias tibiais** anterior

e posterior na perna.

Defeitos congênitos dos membros

Defeitos congênitos de importância menor envolvendo os membros são relativamente comuns e geralmente podem ser corrigidos cirurgicamente. Embora esses defeitos sejam frequentes e sem nenhuma consequência médica grave, eles podem servir como indicadores de defeitos mais graves, que podem ser parte de um padrão reconhecido.

O período crítico do desenvolvimento dos membros é dos 24 aos 36 dias após a fecundação. Essa constatação está baseada em estudos clínicos de neonatos que foram expostos à **talidomida** no útero, um potente **teratógeno** humano, durante o período embrionário. A exposição a este teratógeno antes dos 36 dias pode causar graves defeitos nos membros, como **amelia** (ausência dos membros; Fig. 16-12*A*). Para um teratógeno causar amelia ou **meromelia** (ausência parcial dos membros), ele deve ser tomado antes do final do período crítico do desenvolvimento dos membros. Muitos defeitos graves dos membros ocorreram de 1957 a 1962 como resultado da *ingestão materna de talidomida*. Esse fármaco hipnótico, amplamente utilizado como sedativo e antinauseante, foi retirado do mercado em dezembro de 1961. Desde aquela época, defeitos similares nos membros têm sido raramente observados. Embora a talidomida seja utilizada atualmente para o tratamento da hanseníase e de outras doenças, ela é ***absolutamente contraindicada para mulheres em idade fértil.***

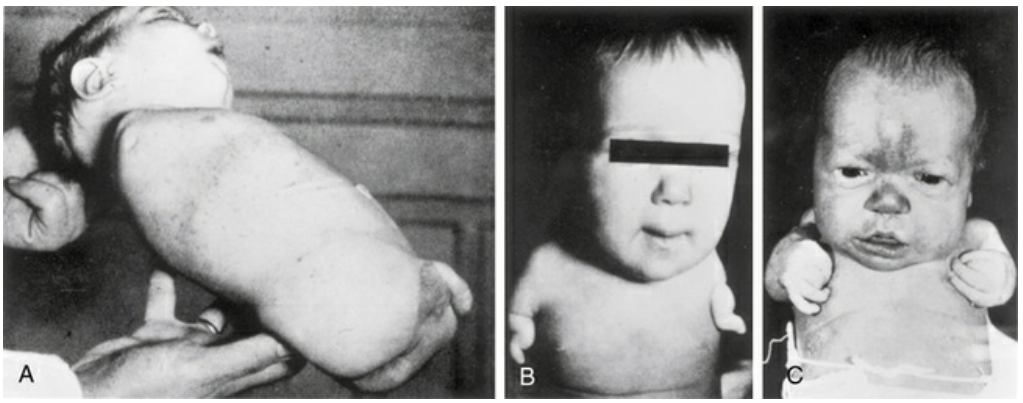


FIGURA 16-12 Defeitos congênitos dos membros causados pela ingestão materna de talidomida. **A**, Amelia quádrupla: ausência dos membros superiores e inferiores. **B**, Meromelia dos membros superiores; os membros estão representados por cotos rudimentares. **C**, Meromelia com os membros superiores rudimentares aderidos diretamente ao tronco. (De Lenz W, Knapp K: Foetal malformation due to thalidomide. *Geriatr Med Monthly* 7:253, 1962.)

Os principais defeitos dos membros aparecem aproximadamente em 1 a cada 500 neonatos. A maioria desses defeitos é causada por fatores genéticos. *Estudos moleculares indicam mutações genéticas (em genes Hox,* BMP, SHH, WNT7, EN1*e outros) em alguns casos de defeitos dos membros.* Muitos defeitos congênitos dos membros inferiores não relacionados parecem estar associados a um padrão arterial anômalo, que pode ser de alguma importância na patogênese desses defeitos. *Estudos experimentais indicam que a talidomida afeta a formação dos vasos sanguíneo iniciais nos brotos dos membros.*

Anomalias dos membros

Existem dois principais tipos de anomalias ou defeitos dos membros:

- **Amelia**, ausência de um membro ou membros (Fig. 16-13*A*; Fig. 16-12*A*).

FIGURA 16-13 Vários tipos de defeitos congênitos. **A**, Neonato do sexo feminino com amelia, ausência completa dos membros superiores. **B**, Radiografia de um feto do sexo feminino apresentando a ausência da fíbula direita. Observe também que a perna direita é menor que a esquerda, e o fêmur e a tíbia estão curvados e hipoplásicos (subdesenvolvidos). **C**, Radiografia apresenta a ausência parcial e a fusão das terminações inferiores da tíbia e da fíbula em uma criança de 5 anos de idade. **D**, Ausência dos dedos centrais das mãos resulta em um defeito chamado mão bifurcada (em pinça) ou mão em garra de lagosta. **E**, Ausência do segundo ao quarto dedos dos pés resulta em um pé bifurcado ou pé em garra de lagosta.

- **Meromelia**, ausência de parte de um membro (Figs. 16-12*B* e *C* e 16-13*B* e *C*); ela inclui **hemimelia**, como a ausência da fíbula na perna, e **focomelia**, na qual as mãos e/ou os pés estão aderidos próximos ao corpo.

Causas de defeitos nos membros

Defeitos congênitos dos membros se originam em diferentes estágios do desenvolvimento. A interrupção do desenvolvimento do broto do membro durante a parte inicial da quarta semana, resulta na ausência do membro (amelia). A parada ou perturbação da diferenciação ou do crescimento de um membro durante a quinta semana, resulta em vários tipos de **meromelia**.

Como outras anomalias congênitas, os defeitos dos membros podem ser causados por muitos fatores:

- **Fatores genéticos**, tais como anomalias cromossômicas associadas à trissomia do 18 (Capítulo 20, Fig. 20-7).
- **Genes mutantes**, como na braquidactilia, encurtamento anormal dos dedos, ou osteogênese imperfeita, um defeito grave dos membros, no qual ocorrem fraturas antes do nascimento.
- **Fatores ambientais**, como os teratógenos (p. ex., talidomida, álcool).
- Uma combinação de fatores genéticos e ambientais *(herança multifatorial)*, como na displasia do desenvolvimento do quadril.
- Distúrbio vascular e **isquemia** (aporte sanguíneo diminuído), como nos defeitos caracterizados pela redução do tamanho do membro.

Estudos experimentais apoiam a sugestão que influências mecânicas durante o desenvolvimento intrauterino podem causam defeitos nos membros fetais. Uma quantidade reduzida de fluido amniótico (***oligoidrâmnio***) está comumente associado às deformidades dos membros; entretanto, a significância das influências mecânicas no útero nas deformidades posturais congênitas ainda é questionável.

Malformações de mão/pé fendido

Em defeitos congênitos graves, tais como a mão bifurcada ou o pé fendido, que são chamados clinicamente de **malformações de mão/pé em garra de lagosta** (**SHFM**), há a ausência de um ou mais dígitos centrais (dedos das mãos ou dos pés) devido à falha no desenvolvimento de um ou mais raios digitais (Fig. 16-13*D* e*E*). A mão ou pé está dividido em duas partes que se opõem e se curvam para dentro. Esta é uma condição rara, que afeta aproximadamente 1 em 20.000 nascidos vivos.

A **síndrome das mãos em garra de lagosta** é uma anomalia autossômica dominante com penetração incompleta. A malformação origina-se da quinta para a sexta semana de desenvolvimento, quando as mãos estão em formação. Esse distúrbio possui 70% de penetração; ou seja, somente 70% das pessoas que tem o(s) gene(s) defeituoso(s) exibem o defeito.

Ausência congênita do rádio

O rádio está parcial ou completamente ausente. A mão desvia-se lateralmente, e a ulna curva-se com a concavidade voltada para a face lateral do antebraço. Esse defeito resulta de uma falha na formação do primórdio mesenquimal do rádio durante a quinta semana de desenvolvimento. A ausência do rádio geralmente é causada por fatores genéticos e pode estar associada a outras anomalias no neonato, tais como a trombocitopenia (uma condição conhecida como síndrome da trombocitopenia e ausência do rádio [TAR]).

Braquidactilia

A braquidactilia, ou encurtamento dos dígitos (dedos das mãos ou dos pés), é causada pela redução no comprimento das falanges. Esse defeito congênito geralmente é herdado como traço dominante e está frequentemente associado à baixa estatura (Capítulo 20, Fig. 20-13).

Polidactilia

A polidactilia é a presença de **dígitos supranumerários**; ou seja, mais de cinco dedos nas mãos ou nos pés (Fig. 16-14*A* e *B*). Frequentemente, o dígito extra está formado incompletamente e falta o desenvolvimento muscular normal. Se a mão é afetada, o dígito extra está mais comumente nas regiões medial ou lateral em vez de na central. No pé, o dedo extra geralmente está na lateral. A polidactilia é herdada como um traço dominante.

FIGURA 16-14 Tipos de defeitos congênitos dos dedos. Polidactilia: mais de cinco dedos nas mãos (**A**) ou pés (**B**). Sindactilia (membrana ou fusão) dos dedos das mãos (**C**) ou dos pés (**D**).

Sindactilia

A sindactilia é um defeito congênito comum da mão ou do pé. A **sindactilia cutânea** (membrana simples entre os dedos) é mais frequente no pé que na mão (Fig. 16-14*C* e *D*). A sindactilia cutânea resultada de uma falha na degeneração das membranas entre dois ou mais dedos. A **apoptose** é responsável pela degeneração do tecido entre os dedos. O bloqueio desses eventos celulares e moleculares provavelmente é o responsável por esses defeitos.

A sindactilia óssea (fusão dos ossos, ***sinostose***) ocorre quando os sulcos entre os raios digitais não se desenvolvem e, como resultado, a separação dos dígitos não ocorre. Esse defeito é mais frequentemente observado entre o terceiro e o quarto dedos da mão e entre o segundo e o terceiro dedos do pé (**SD tipo I**). A sindactilia é herdada como um defeito autossômico dominante simples. Foi relatado um caso de sindactilia e polidactilia (sinpolidactilia, ou **SD tipo II**), causada por mutações na porção aminoterminal que não se liga ao DNA do gene *HoxD13*.

Pé torto congênito

Talipes equinovarus (pé torto) é um defeito congênito relativamente comum (ocorrendo em aproximadamente 1 a cada 1.000 nascimentos), e é a malformação musculoesquelética mais comum. Ele é caracterizado por múltiplos componentes que levam a uma posição anormal do pé, impedindo o apoio de peso normal. A sola do pé está girada medialmente, e o pé está invertido (Fig. 16-15). O pé torto é bilateral em aproximadamente 50% dos casos, e é aproximadamente duas vezes mais frequente em homens.

FIGURA 16-15 Neonato com talipes equinovarus (pés tortos). Observe a hiperextensão e encurvamento dos pés.

Embora geralmente se afirme que o pé torto resulte de um posicionamento anormal ou movimento restrito dos membros inferiores do feto no útero, a evidência disto é inconclusiva. O pé torto parece ser causado por **heranças multifatoriais**, com fatores genéticos e ambientais atuando juntos. Nessa condição, todas as estruturas anatômicas estão presentes, assim a maioria dos casos pode ser tratada com engessamento e manipulação. Em outros casos, a deformidade é flexível, assim a fisioterapia pode resolver a deformidade.

Displasia do quadril em desenvolvimento

A displasia do quadril em desenvolvimento ocorre em aproximadamente 1 a cada 1.500 neonatos, e é mais comum no sexo feminino do que no masculino. A cápsula articular está muito frouxa no nascimento, e há um subdesenvolvimento do acetábulo do osso do quadril e a da cabeça do fêmur. O deslocamento quase sempre acontece após o nascimento. Existem dois fatores desencadeantes:

- **Desenvolvimento anormal do acetábulo** ocorre em aproximadamente 15% dos neonatos com luxação congênita do quadril, que é comum após partos de nádegas. Isso sugere que a postura pélvica durante os meses finais de gestação, pode resultar no desenvolvimento anormal do acetábulo e da cabeça do fêmur.
- **Frouxidão generalizada da articulação** frequentemente é uma condição dominantemente herdada que parece estar associada à luxação congênita do quadril. Segue um padrão de herança multifatorial.

Resumo do desenvolvimento dos membros

- **Os brotos dos membros** aparecem perto do final da quarta semana de gestação como pequenas protuberâncias na parede ventrolateral do corpo. O desenvolvimento dos brotos dos membros superiores inicia-se aproximadamente com 2 dias de vantagem do desenvolvimento dos brotos dos membros inferiores. Os tecidos dos brotos dos membros são derivados de duas fontes principais, mesoderma e ectoderma.
- A crista ectodérmica apical (**CEA**) (crista ectodérmica apical) exerce uma influência indutora no mesênquima do membro (Fig. 16-2), promovendo o crescimento e o desenvolvimento dos membros. Os brotos dos membros se alongam pela proliferação do mesênquima dentro dele. A **apoptose** é um mecanismo importante no desenvolvimento dos membros; por exemplo, na degeneração do tecido nos sulcos entre os raios digitais.
- Os músculos dos membros são derivados de mesênquima (células precursoras miogênicas), originados dos somitos. As células formadoras dos músculos (**mioblastos**) formam massas musculares dorsal e ventral. Os nervos crescem para os brotos dos membros após as massas musculares estarem formadas. A maioria dos vasos sanguíneos nos brotos dos membros origina-se como brotos das artérias intersegmentares.
- Inicialmente, os membros em desenvolvimento são direcionados caudalmente; mais tarde, eles se projetam ventralmente; e finalmente, eles giram em seus eixos longitudinais. Os membros superiores e inferiores giram em direções opostas e em graus diferentes (Fig. 16-9).
- A maioria dos defeitos congênitos dos membros é causada por fatores genéticos; entretanto, muitos defeitos resultam provavelmente de uma interação de fatores genéticos e ambientais (**herança multifatorial**).

Problemas de orientação clínica

Caso 16-1

Uma mãe consulta seu pediatra após observar que quando sua filha de 11 meses de idade começa a sentar independentemente, suas pernas parecem ser de comprimentos diferentes. O pediatra diagnostica displasia congênita do quadril.

- As articulações dos quadris dessas crianças geralmente estão luxadas ao nascimento?
- Quais são as causas prováveis da luxação congênita do quadril?

Caso 16-2

Uma criança do sexo masculino nasceu com defeitos nos membros (Fig. 16-12). Sua mãe diz que um de seus parentes possui um defeito semelhante.

- Os defeitos dos membros são semelhantes àqueles comuns causados pelo fármaco talidomida?
- Qual era a síndrome característica produzida pela talidomida?
- Nomeie o membro e outros defeitos comumente associados a síndrome da talidomida.

Caso 16-3

Um bebê nasceu com pés tortos. O médico explicou que esse é um defeito congênito comum.

- Qual é o tipo mais comum de pé torto?
- Quão comum ele é?
- Descreva o pé de crianças nascidas com este defeito congênito e o tratamento.

Caso 16-4

Um bebê nasceu com sindactilia (membrana entre seus dedos). O médico afirmou que este defeito simples pode ser facilmente corrigido cirurgicamente.

- A sindactilia é comum?
- Ela ocorre mais frequentemente nas mãos do que nos pés?
- Qual é a base embriológica da sindactilia?
- Qual é a diferença entre a sindactilia simples e a complexa (óssea)?

A discussão desses problemas é apresentada no Apêndice, na parte final deste livro.

Bibliografia e leitura sugerida

Ambler, C. A., Nowicki, J. L., Burke, A. C., et al. Assembly of trunk and limb blood vessels involves extensive migration and vasculogenesis of somite-derived angioblasts. *Dev Biol*. 2001; 234:352.

Butterfield, N. C., McGlinn, E., Wicking, C. The molecular regulation of vertebrate limb patterning. *Curr Top Dev Biol*. 2010; 90:319.

Cole, P., Kaufman, Y., Hatef, D. A., et al. Embryology of the hand and upper extremity. *J Craniofac Surg*. 2009; 20:992.

Cooperman, D. R., Thompson, G. H. Congenital abnormalities of the upper and lower extremities and spine. In Martin R.J., Fanaroff A.A., Walsh M.C., eds.: *Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant*, ed 8, Philadelphia: Mosby, 2006.

Dahn, R. D., Fallon, J. F. Limiting outgrowth: BMPs as negative regulators in limb development. *Bioessays*. 1999; 21:721.

Elliott, A. M., Evans, J. A., Chudley, A. E. Split hand foot malformation (SHFM). *Clin Genet*. 2005; 68:501.

Gold, N. B., Westgate, M. N., Holmes, L. B. Anatomic and etiological classification of congenital limb deficiencies. *Am J Med Genet A*. 2011; 155:1225.

Goncalves, L. F., Kusanovic, J. P., Gotsch, F., et al. The fetal musculoskeletal system. In Callen P.W., ed.: *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*, ed 5, Philadelphia: Elsevier, 2008.

Grzeschik K-H. Human limb malformations: an approach to the molecular basis of development. *Int J Dev Biol*. 2002; 46:983.

Hall, B. K. *Bones and cartilage: developmental skeletal biology*. Philadelphia: Elsevier; 2005.

Hinrichsen, K. V., Jacob, H. J., Jacob, M., et al. Principles of ontogenesis of leg and foot in man. *Ann Anat*. 1994; 176:121.

Kabak, S., Boizow, L. Organogenese des extremitätenskeletts und der extremitätengelenke beim menschenembryo. *Anat Anz*. 1990; 170:349.

Logan, M. Finger or toe: the molecular basis of limb identity. *Development*. 2003; 130:6401.

Manske, P. R., Oberg, K. C. Classification and developmental biology of congenital anomalies of the hand and upper extremity. *J Bone Joint Surg Am*.

2009; 91:3.

Marini, J. C., Gerber, N. L. Osteogenesis imperfecta. *JAMA*. 1997; 277:746.

Moore, K. L., Dalley, A. F., Agur, A. M.R. *Clinically oriented anatomy*, ed 7. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.

Muragaki, Y., Mundlos, S., Upton, J., et al. Altered growth and branching patterns in synpolydactyly caused by mutations in HoxD13. *Science*. 1996; 272:548.

O'Rahilly, R., Müller, F. *Developmental stages in human embryos*. Washington, DC: Carnegie Institution of Washington; 1987.

Robertson, W. W., Jr., Corbett, D. Congenital clubfoot. *Clin Orthop*. 1997; 338:14.

Sammer, D. M., Chung, K. C. Congenital hand differences: embryology and classification. *Hand Clin*. 2009; 25:151.

Talamillo, A., Delgado, I., Nakamura, T., et al. Role of epiprofin, a zinc- finger transcription factor in limb development. *Dev Biol*. 2010; 337:363.

Towers, M., Tickle, C. Generation of pattern and form in the developing limb. *Int J Dev Biol*. 2009; 53:805.

Van Allen, M. I. Structural anomalies resulting from vascular disruption. *Pediatr Clin North Am*. 1992; 39:255.

Van Heest, A. E. Congenital disorders of the hand and upper extremity. *Pediatr Clin North Am*. 1996; 43:1113.

Zuniga, A. Globalisation reaches gene regulation: the case for vertebrate limb development. *Curr Opin Genet Dev*. 2005; 15:403.

CAPÍTULO 17

Sistema Nervoso

Desenvolvimento do Sistema Nervoso

Desenvolvimento da Medula Espinhal
- Desenvolvimento dos Gânglios Espinhais
- Desenvolvimento das Meninges Espinhais
- Mudanças na Posição da Medula Espinhal
- Mielinização das Fibras Nervosas

Desenvolvimento do Encéfalo
- Flexuras Encefálicas
- Rombencéfalo
- Plexo Corióideo e Líquido Cerebrospinhal
- Mesencéfalo
- Prosencéfalo

Defeitos Congê do Encéfalo

Desenvolvimento do Sistema Nervoso Periférico
- Nervos Espinhais
- Nervos Cranianos

Desenvolvimento do Sistema Nervoso Autônomo
- Sistema Nervoso Simpático
- Sistema Nervoso Parassimpático

Resumo do Sistema Nervoso

Problemas de Orientação Clínica

O sistema nervoso consiste em três regiões principais:

- O **sistema nervoso central** (**SNC**), que é formado pelo encéfalo e pela na medula espinhal e está protegido pelo crânio e coluna vertebral.
- O **sistema nervoso periférico** (**SNP**), que inclui os neurônios fora do SNC, bem como os nervos cranianos e os nervos espinhais (e seus gânglios associados), os quais conectam o encéfalo e a medula espinhal com as estruturas periféricas.
- O **sistema nervoso autônomo** (**SNA**), que possui partes no SNC e no SNP e é formado por neurônios que inervam o músculo liso, o músculo cardíaco, o epitélio glandular e a combinação desses tecidos.

Desenvolvimento do sistema nervoso

As primeiras indicações do desenvolvimento do sistema nervoso aparecem durante a terceira semana, já que a **placa neural** e o **sulco neural** se desenvolvem no aspecto posterior do embrião trilaminar (Fig. 17-1*A*). A notocorda e o mesênquima paraxial induzem o ectoderma subjacente a se diferenciar na placa neural. *As moléculas de sinalização envolvem os membros da família do fator de crescimento transformante* β, *sonic hedgehog (SHH) e proteínas morfogênicas do osso (BMPs).* A formação das pregas neurais, da crista neural e do tubo neural estão ilustradas nas Figuras 17-1*B* a *F* e 17-2.

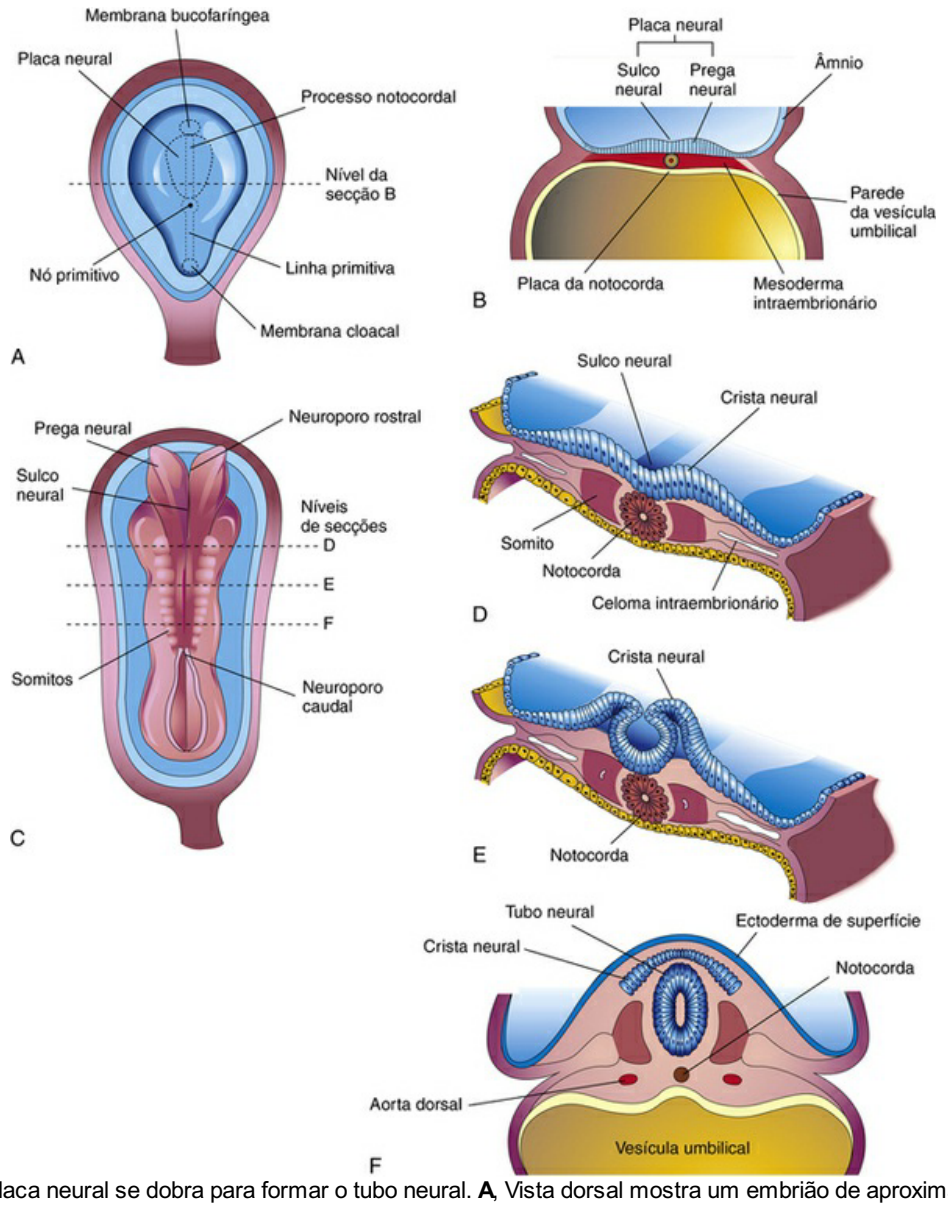


FIGURA 17-1 A placa neural se dobra para formar o tubo neural. **A**, Vista dorsal mostra um embrião de aproximadamente 17 dias que foi exposto pela remoção do âmnio. **B**, Secção transversa do embrião mostra a placa neural e o desenvolvimento precoce do sulco neural e das pregas neurais. **C**, Vista dorsal de um embrião de aproximadamente 22 dias mostra que as pregas neurais se fundiram na altura do quarto ao sexto somitos, mas estão afastadas em ambas as extremidades. **D-F**, Secções transversais do embrião nos níveis mostrados em **C** ilustram a formação do tubo neural e seu destacamento da superfície do ectoderma. Algumas células neuroectodérmicas não estão inclusas no tubo neural, mas permanecem entre ele e a superfície do ectoderma como a crista neural.

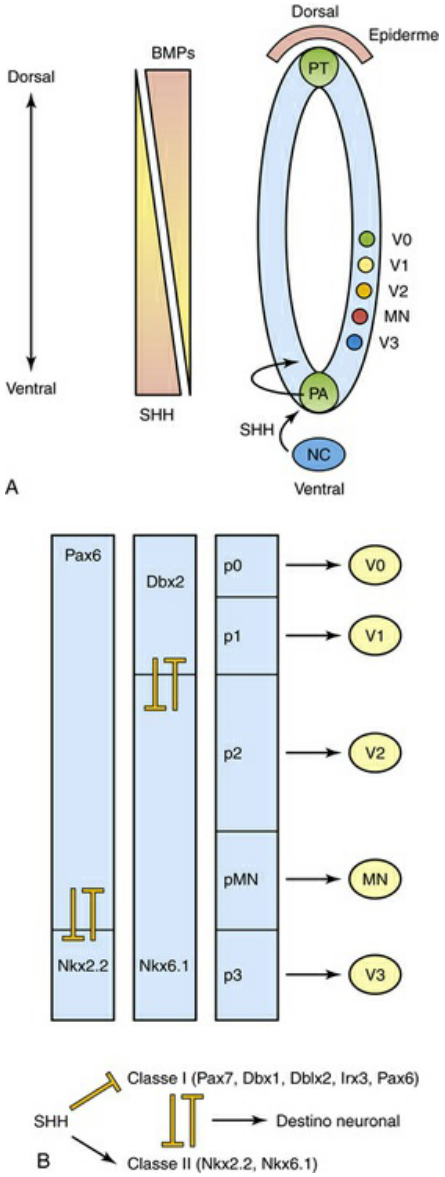


FIGURA 17-2 Morfógenos e fatores de transcrição especificam o destino dos progenitores no tubo neural ventral. **A**, Sonic hedgehog (*SHH*) é secretado pela notocorda (*NC*) e pela placa do assoalho (*PA*) do tubo neural em um gradiente ventral para dorsal. De modo similar, proteínas morfogenéticas do osso (*BMPs*), membros da superfamília dos fatores de crescimento transformador β, são secretados pela placa do teto (*PT*) do tubo neural e da epiderme sobreposta em um gradiente dorsal para ventral. Esses gradientes morfogênicos em oposição determinam o destino dorsal-ventral das células. **B**, Gradientes de concentração de SHH definem a expressão ventral dos domínios dos fatores de transcrição homebox de classe I (reprimida) e classe II (ativada). Interações negativas recíprocas auxiliam a estabelecer limites da expressão gênica na medula espinhal ventral embrionária. *NM,* neurônio motor; *p,* progenitor; *V*, interneurônio ventral. (Modificado de Jessel TM: Neuronal specification in the spinal cord: inductive signals and transcription codes, *Nat Rev Genet* 1:20, 2000.)

- O tubo neural se diferencia no SNC.
- A crista neural dá origem às células que formam a maior parte de SNP e SNA.

A **neurulação** (formação da placa neural e do tubo neural) começa durante a quarta semana (22-23 dias) na região do quarto ao sexto pares de somitos (Fig. 17-1*C* e *D*). Nesse estágio, os dois terços craniais da placa e do tubo neural até o quarto par de somitos representam o futuro encéfalo, e o terço caudal da placa e do tubo representa a futura medula espinhal.

A **fusão das pregas neurais** e a formação do **tubo neural** começa no quinto somito e prossegue nas direções cranial e caudal até que somente pequenas áreas do tubo permaneçam abertas em ambas as extremidades (Fig. 17-3*A* e *B*). O lúmen do tubo neural se torna o **canal neural**, o qual se comunica livremente com a cavidade amniótica (Fig. 17-3*C*). A abertura cranial (**neuroporo rostral**) se fecha aproximadamente no 25° dia e o neuroporo caudal se fecha aproximadamente no 27° dia (Fig. 17-3*D*).

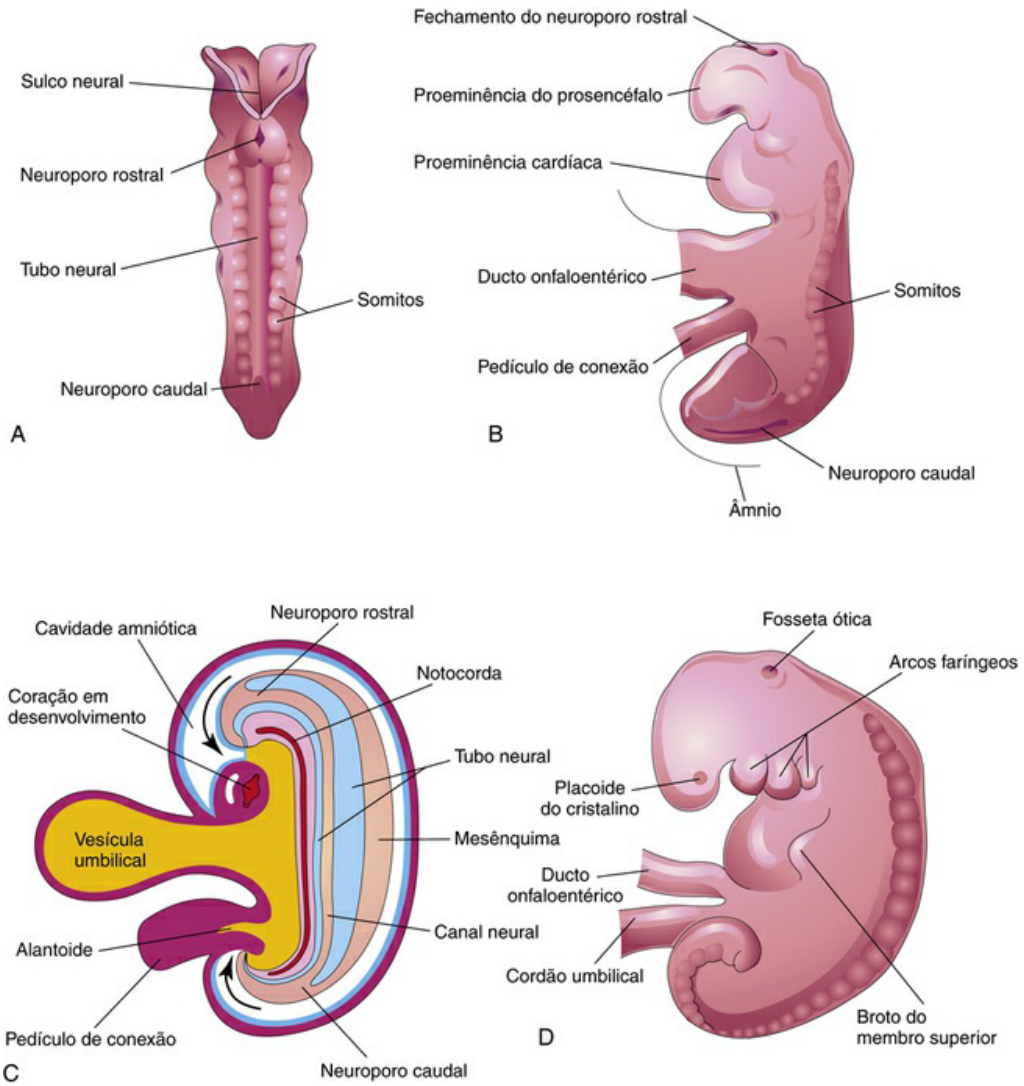


FIGURA 17-3 **A**, Vista dorsal de um embrião de aproximadamente 23 dias mostra a fusão das pregas neurais, que formam o tubo neural. **B**, Vista lateral de um embrião de aproximadamente 24 dias mostra a proeminência do prosencéfalo e fechamento do neuroporo rostral. **C**, Esquema da secção sagital do embrião aos 23 dias mostra a comunicação transitória do canal neural com a cavidade amniótica (*setas*). **D**, Na vista lateral de um embrião de aproximadamente 27 dias, note que os neuroporos mostrados em **B** estão fechados.

O fechamento dos neuroporos coincide com o estabelecimento da circulação vascular para o tubo neural. A proteína syndecan 4 (SDC4) e a proteína semelhante a van gogh-2 (VANGL2) parecem estar envolvidas com o fechamento do tubo neural. As células neuroprogenitoras da parede do tubo neural se espessam para formar o encéfalo e a medula espinhal (Fig. 17-4). O canal neural forma o sistema ventricular do encéfalo e o canal central da medula espinhal.

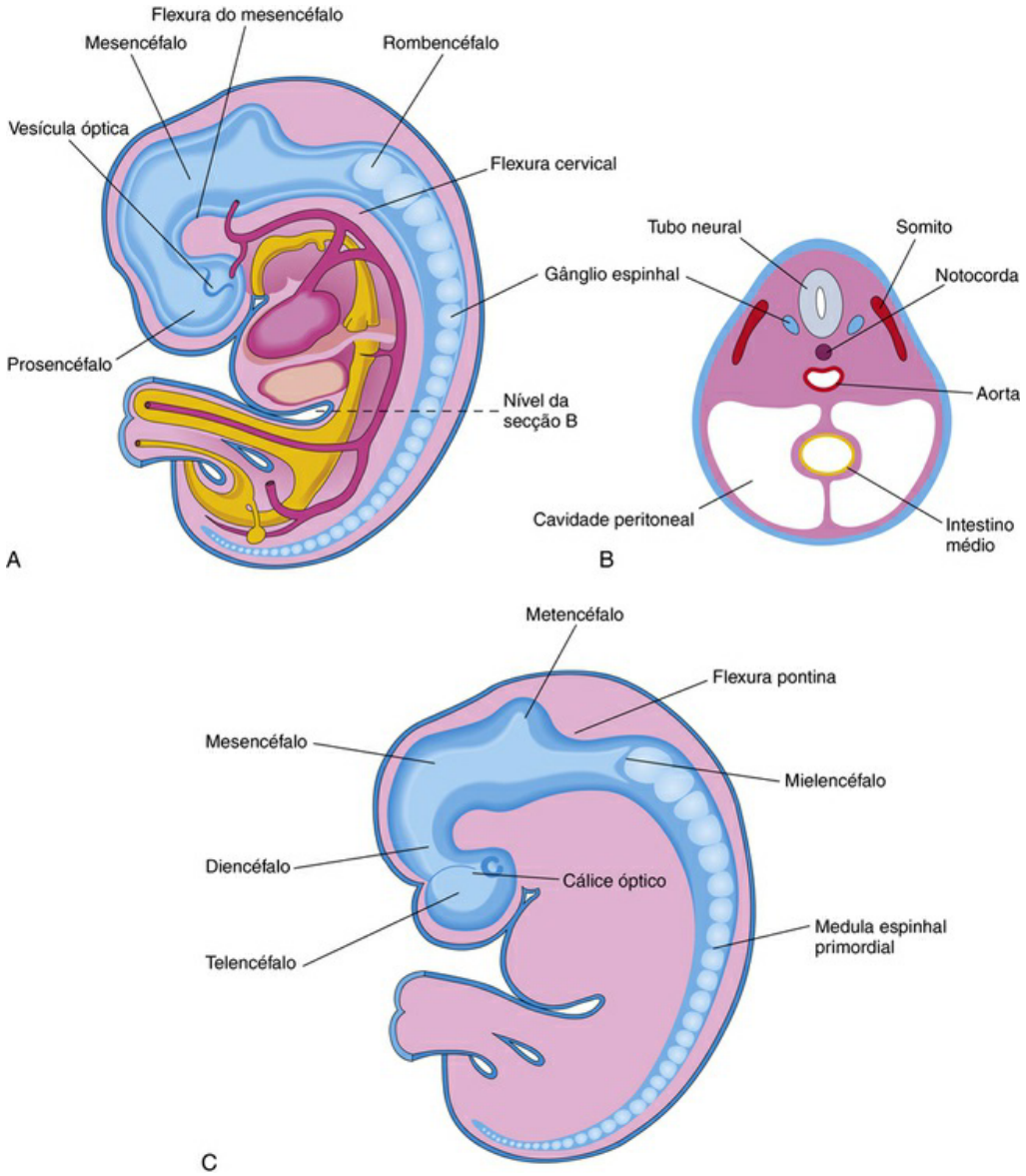


FIGURA 17-4 **A**, Esquema da vista lateral de um embrião de aproximadamente 28 dias mostra as três vesículas encefálicas primárias: prosencéfalo, mesencéfalo e rombencéfalo. Duas flexuras demarcam as divisões primárias do encéfalo. **B**, Secção transversa do embrião mostra o tubo neural que se desenvolverá na medula espinhal nessa região. Os gânglios espinhais derivados da crista neural também são mostrados. **C**, Esquema da vista lateral do sistema nervoso central de um embrião de seis semanas mostra as vesículas encefálicas secundárias e a flexura pontina que ocorre conforme o encéfalo cresce rapidamente.

Não fechamento do tubo neural

A hipótese atual é que há múltiplos (possivelmente cinco) locais de fechamento envolvidos na formação do tubo neural. A falha no fechamento do local 1 resulta na espinha bífida cística (Fig. 17-15). **Meroencéfalo** (anencefalia) resulta da falha do fechamento do local 2 (Fig. 17-13). **Craniorraquisquise** resulta da falha do fechamento dos locais 2, 4 e 1. A não fusão do local 3 é rara.

Os **defeitos do tubo neural (DTNs)** estão descritos posteriormente (Fig. 17-17). Foi sugerido que a maior parte da região caudal pode ter um quinto local de fechamento da segunda vértebra lombar à segunda vértebra sacral, e que o fechamento inferior à segunda vértebra sacral ocorre por neurulação secundária. A análise epidemiológica de neonatos com DTNs dá suporte ao conceito de que há múltiplos fechamentos do tubo neural em seres humanos.

Desenvolvimento da medula espinhal

A medula espinhal primordial se desenvolve da parte caudal da placa neural e da eminência caudal. O tubo neural caudal ao quarto par de somitos se desenvolve na medula espinhal (Fig. 17-5; Figs. 17-3 e 17-4). As paredes laterais do tubo neural se espessam, reduzindo gradualmente o tamanho do **canal neural** até somente

um minúsculo **canal central da medula espinhal** existir na 9ª à 10ª semanas (Fig. 17-5C). *A sinalização do ácido retinoico é essencial no desenvolvimento da medula espinhal desde a padronização inicial até a neurogênese.*

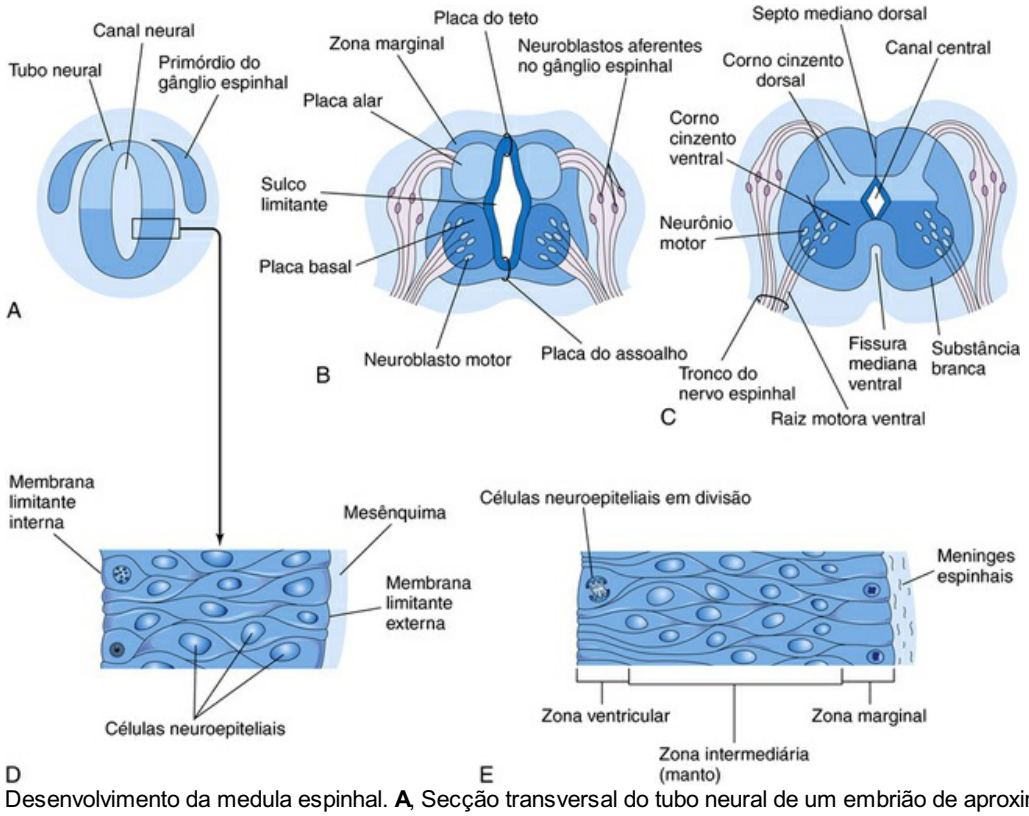


FIGURA 17-5 Desenvolvimento da medula espinhal. **A**, Secção transversal do tubo neural de um embrião de aproximadamente 23 dias. **B** e **C**, Secções similares na 6ª e na 9ª semana, respectivamente. **D**, Secção da parede do tubo neural mostrada em **A**. **E**, Secção da parede da medula espinhal em desenvolvimento mostra suas três zonas. Notar que o canal neural do tubo neural se converte no canal central da medula espinhal (**A-C**).

Inicialmente, a parede do tubo neural é composta por um neuroepitélio espesso, colunar e pseudoestratificado (Fig. 17-5*D*). Essas células neuroepiteliais constituem a **zona ventricular** (camada ependimária), que dá origem a todos os neurônios e células macrogliais (macróglia) da medula espinhal (Fig. 17-6; Fig. 17-5*E*). As células macrogliais estão em maior número na família das células neurogliais, que incluem astrócitos e oligodendrócitos. Logo, a **zona marginal** composta pelas partes externas das células neuroepiteliais se torna reconhecível (Fig. 17-5*E*). Essa zona se torna gradualmente a **substância branca da medula espinhal** conforme os axônios se desenvolvem dos corpos das células nervosas da medula espinhal, dos gânglios espinhal e do encéfalo.

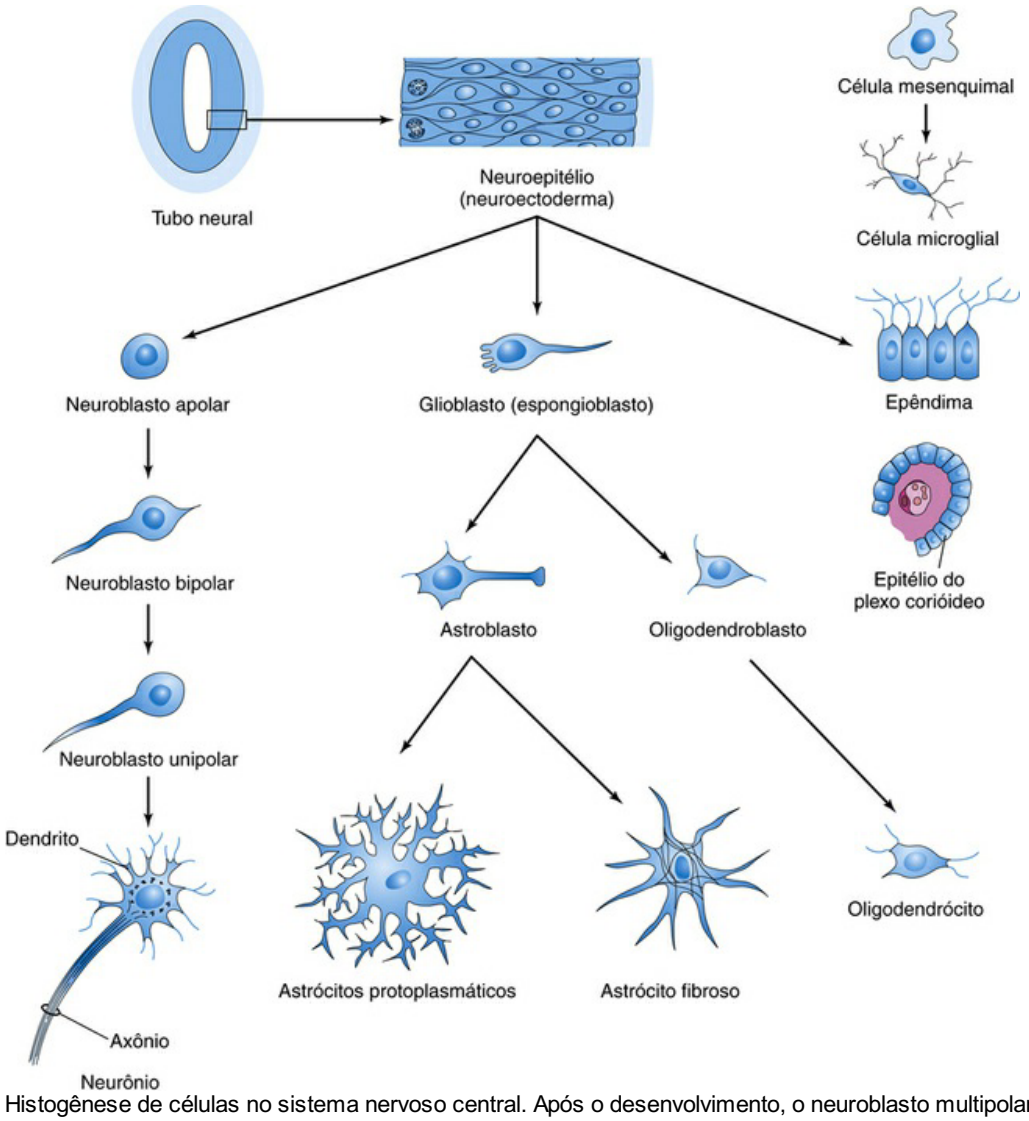


FIGURA 17-6 Histogênese de células no sistema nervoso central. Após o desenvolvimento, o neuroblasto multipolar (*esquerda inferior*) se torna uma célula nervosa ou neurônio. Células neuroepiteliais originam todos os neurônios e as células da macroglia. As células da microglia são derivadas de células mesenquimais que invadem o sistema nervoso em desenvolvimento com os vasos sanguíneos.

Algumas células neuroepiteliais em divisão na zona ventricular se diferenciam nos neurônios primordiais (**neuroblastos**). Essas células embrionárias formam uma **zona intermediária** (camada do manto) entre as zonas ventricular e marginal. *Os neuroblastos se tornam neurônios* conforme desenvolvem processos citoplasmáticos (Fig. 17-6).

As células de suporte do SNC, chamadas **glioblastos** (espongioblastos), diferenciam-se das células neuroepiteliais, principalmente após cessar a formação dos neuroblastos. Os **glioblastos** migram da zona ventricular para as zonas intermediária e marginal. Alguns glioblastos se tornam **astroblastos** e posteriormente **astrócitos**, enquanto outros se tornam **oligodendroblastos** e finalmente **oligodendrócitos** (Fig. 17-6). Quando as células neuroepiteliais cessam a produção de neuroblastos e glioblastos, diferenciam-se em células ependimárias, que formam o epêndima (epitélio ependimário) o qual recobre o canal central da medula espinhal. *A sinalização SHH controla a proliferação, a sobrevivência e a padronização das células neuroepiteliais progenitoras regulando os fatores de transcrição GLI* (Fig. 17-2).

A **microglia** (células microgliais), que está disseminada por toda a substância branca e cinzenta da medula espinhal, são pequenas células derivadas das **células mesenquimais** (Fig. 17-6). A microglia invade o SNC mais tarde no período fetal após os vasos sanguíneos entratem no SNC. *A microglia se origina na medula óssea* e faz parte da população de células fagocíticas mononucleares.

A proliferação e a diferenciação das células neuroepiteliais no desenvolvimento da medula espinhal produzem o espessamento das paredes e o adelgaçamento das placas do teto e do assoalho (Fig. 17-5*B*). O espessamento diferencial nas paredes laterais da medula espinhal produz precocemente um *sulco longitudinal* raso de cada lado, o **sulco limitante** (Fig. 17-7; Fig. 17-5*B*). Esse sulco separa a parte dorsal (**placa alar**) da parte ventral (**placa basal**). As placas alar e basal produzem protuberâncias longitudinais que se estendem através da

maior parte do comprimento da medula espinhal em desenvolvimento. *Essa separação regional é de importância fundamental* porque as placas alar e basal posteriormente estarão associadas às funções aferente e eferente, respectivamente.

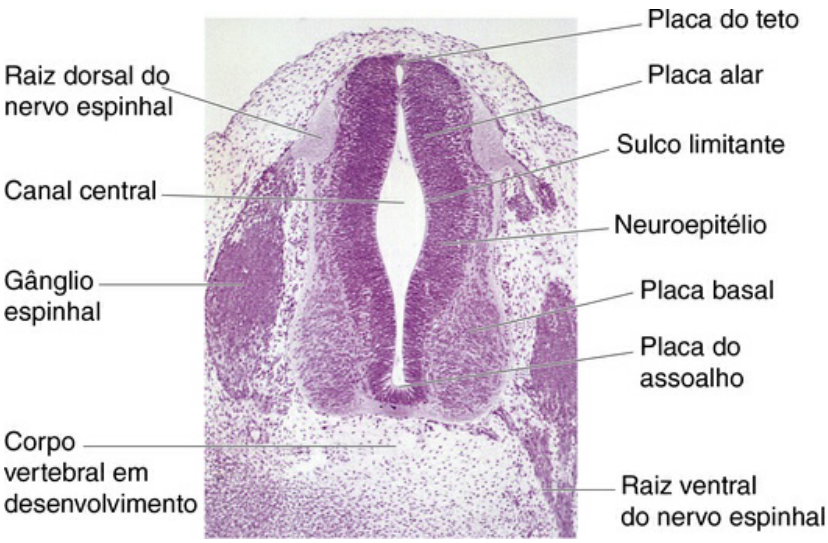


FIGURA 17-7 Seção transversal de um embrião (×100) no estágio 16 de Carnegie com aproximadamente 40 dias. A raiz ventral do nervo espinhal é composta de fibras nervosas que se originam dos neuroblastos na placa basal (corno ventral em desenvolvimento da medula espinhal), enquanto a raiz dorsal é formada por processos nervosos que surgem de neuroblastos no gânglio espinhal (De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color atlas of clinical embryology*, ed 2, Philadelphia, 2000, Saunders.)

Os corpos celulares nas placas alares formam as **colunas dorsais cinzentas**, que se estendem no comprimento da medula espinhal. Nas secções transversais da medula, essas colunas são os **cornos cinzentos dorsais** (Fig. 17-7). Os neurônios nessas colunas constituem os núcleos aferentes e os grupos deles formam as colunas cinzentas dorsais. Conforme as placas alares aumentam, formam-se os **septos medianos dorsais**. Os corpos celulares nas placas basais formam as colunas cinzentas ventrais e laterais.

Nas secções transversais da medula espinhal, essas colunas são os **cornos cinzentos ventrais** e os **cornos cinzentos laterais**, respectivamente (Fig. 17-5*C*). Axônios das células dos cornos ventrais crescem para fora da medula espinhal e formam as **raízes ventrais dos nervos espinhais**. Conforme as placas basais aumentam, elas formam uma protuberância ventralmente em cada lado do plano mediano. Conforme isso ocorre, forma-se o **septo mediano ventral**, e um sulco longitudinal profundo (**fissura mediana ventral**) se desenvolve na superfície ventral da medula espinhal (Fig. 17-5*C*).

Desenvolvimento dos Gânglios Espinais

Os **neurônios unipolares dos gânglios espinais** (gânglios da raiz dorsal) são derivados das **células da crista neural** (Figs. 17-8 e 17-9). Os axônios das células nos gânglios espinhais são primeiramente bipolares, mas precocemente os dois processos se unem em formato de T. Ambos os processos nas células dos gânglios espinhais apresentam as características estruturais de **axônios**, mas o processo periférico é um dendrito no qual há condução em direção ao corpo celular. Os processos periféricos das **células dos gânglios espinhais** passam nos nervos espinhais às terminações sensoriais nas estruturas somáticas ou viscerais (Fig. 17-8). Os processos centrais entram na medula espinhal e constituem as **raízes dorsais dos nervos espinhais.**

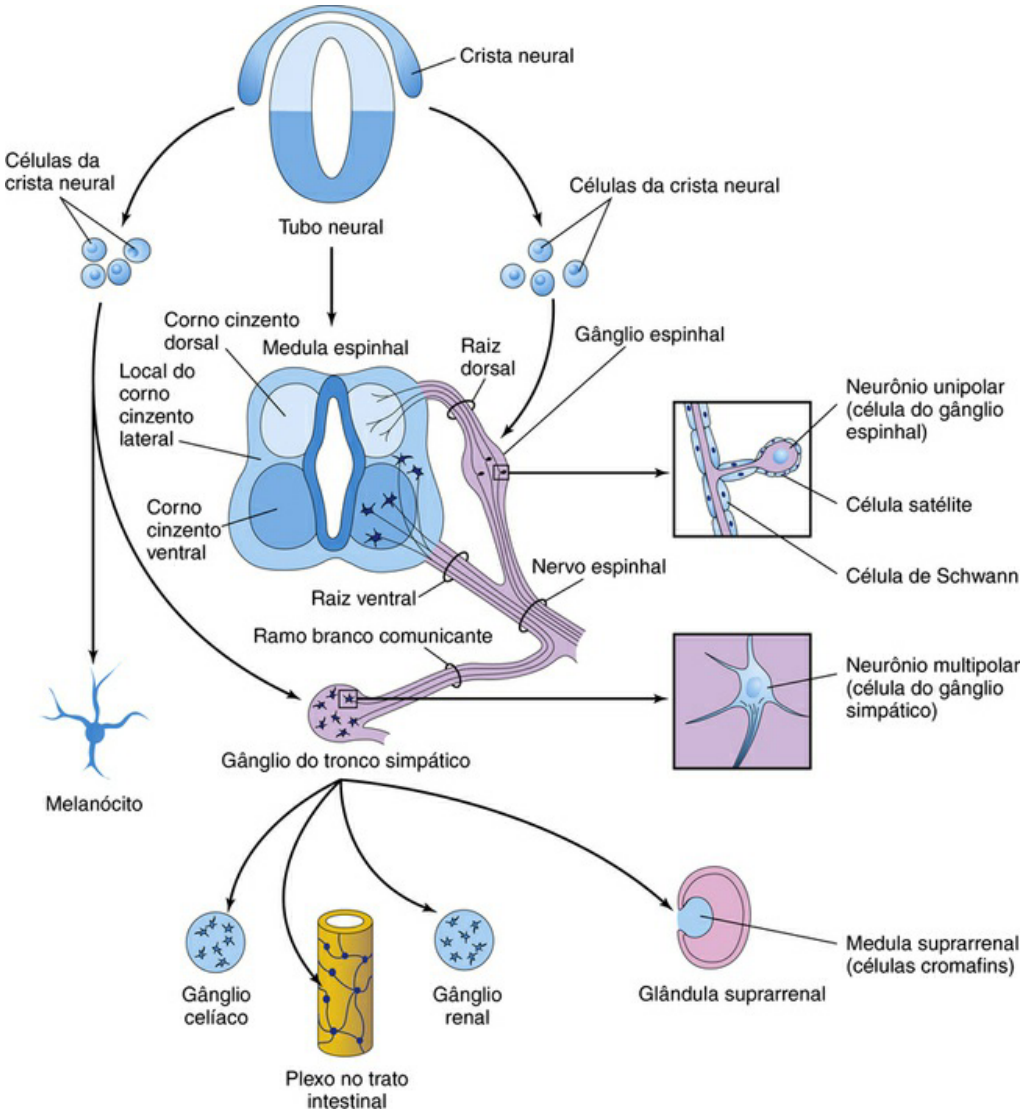


FIGURA 17-8 Diagrama mostra alguns derivados da crista neural (*setas*). As células da crista neural também se diferenciam em células nos gânglios aferentes dos nervos cranianos e muitas outras estruturas (Capítulo 5, Fig. 5-5). Também é ilustrada a formação de um nervo espinhal.

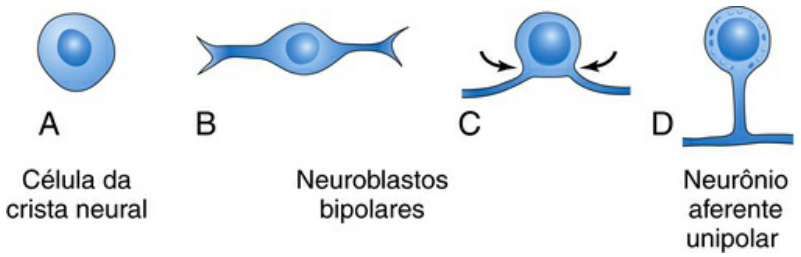


FIGURA 17-9 **A-D**, Diagramas mostram estágios sucessivos na diferenciação das células da crista neural em um neurônio aferente unipolar em um gânglio espinhal. *Setas* indicam como é formado um neurônio unipolar.

Desenvolvimento das Meninges Espinhais

As meninges (membranas que recobrem a medula espinhal) se desenvolvem das células da crista neural e do mesênquima entre o 20° e o 35° dias. As células migram para circundar o tubo neural (primórdio do encéfalo e da medula espinhal) e formam as meninges primordiais (Fig. 17-1*F*).

A camada externa dessas membranas se espessa para formar a **dura-máter** (Fig. 17-10*A* e *B*), e a camada interna, a *pia-aracnoide*, é composta pela **pia-máter** e **aracnoide-máter** (**leptomeninges**). Os espaços preenchidos por líquido aparecem nas *leptomeninges* que em breve coalescem para formar o **espaço subaracnoide** (Fig. 17-12*A*). A origem da pia-máter e aracnóidea partir de uma camada única é indicada no adulto pelas **trabéculas**

aracnoides, as quais são delicadas e numerosas fibras de tecido conjuntivo que passam entre a pia e a aracnoide. O **líquido cerebrospinhal (LCE)** começa a se formar durante a quinta semana (Fig. 17-12*A*).

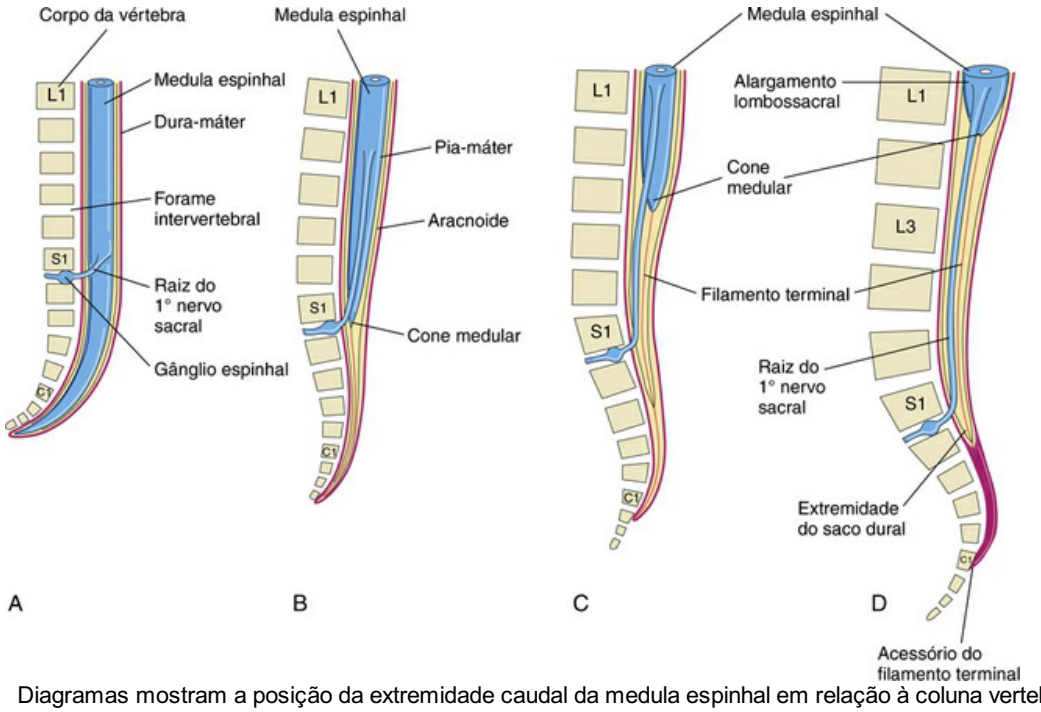


FIGURA 17-10 Diagramas mostram a posição da extremidade caudal da medula espinhal em relação à coluna vertebral e às meninges em vários estágios do desenvolvimento. Também é ilustrado o aumento da inclinação da raiz do primeiro nervo sacral. **A**, Na 8ª semana. **B**, Na 24ª semana. **C**, Neonato. **D**, Adulto.

Mudanças na Posição da Medula espinhal

A medula espinhal no embrião se estende inteira no comprimento do canal vertebral (Fig. 17-10*A*). Os nervos espinhais passam através dos **forames intervertebrais** opostos ao seu nível de origem. Em razão da coluna vertebral e a dura-máter crescerem mais rápido do que a medula espinhal, essa relação da posição dos nervos espinhais não persiste. A extremidade caudal da **medula espinhal nos fetos** gradualmente se posiciona em níveis relativamente mais altos. Em um feto de 24 semanas, posiciona-se no nível da primeira vértebra sacral (Fig. 17-10*B*).

A **medula espinhal em neonatos** termina no nível da segunda ou terceira vértebra lombar (Fig. 17-10*C*). Em adultos, a medula geralmente termina no limite inferior da primeira vértebra lombar (Fig. 17-10*D*). Esse é um nível médio porque a extremidade caudal da medula espinhal em adultos pode ser tão superior quanto a 12ª vértebra torácica ou tão inferior quanto a terceira vértebra lombar. As **raízes dos nervos espinhais**, especialmente aqueles dos segmentos lombar e sacral, percorrem obliquamente a medula espinhal no nível correspondente da coluna vertebral (Fig. 17-10*D*). As raízes dos nervos inferiores à extremidade da medula (**cone medular**) formam um feixe de raízes de nervos espinhais chamada de **cauda equina** (do latim, cauda de cavalo), que se originam de um alargamento lombossacral (intumescência) e do cone medular da medula espinhal (Fig. 17-10*D*).

Embora a dura-máter e a aracnoide usualmente terminem na vértebra S2 em adultos, a pia-máter não. Distal à extremidade caudal da medula espinhal, a pia-máter forma um feixe fibroso longo, o **filamento terminal** (*filum terminale*), que indica o nível de origem da extremidade caudal da medula espinhal embrionária (Fig. 17-10*C*). O **filamento** se estende do cone medular e se liga ao periósteo da primeira vértebra coccígea (Fig. 17-10*D*).

Mielinização das Fibras Nervosas

As **bainhas de mielina** ao redor das fibras nervosas na medula espinhal começam a se formar na fase final do período fetal e continuam a ser formadas durante o primeiro ano pós-natal (Fig. 17-11*E*). As proteínas básicas de mielina, uma família de isoformas de polipeptídeos relacionados, são essenciais na mielinização; as integrinas-β_1 regulam esse processo. Os tratos das fibras se tornam funcionais aproximadamente no período

em que se tornam mielinizados. As *raízes motoras são mielinizadas antes das raízes sensoriais*. As bainhas de mielina ao redor das fibras nervosas na medula espinhal são formadas por **oligodendrócitos** (**células oligodendrogliais**),**tipos de células gliais** que se originam do neuroepitélio. As membranas plasmáticas dessas células se envolvem ao redor do axônio, formando diversas camadas (Fig. 17-11*F-H*). *A proteína profilina 1 (PFN1) é essencial na polimerização dos microfilamentos que promovem as mudanças no citoesqueleto dos oligodendrócitos.*

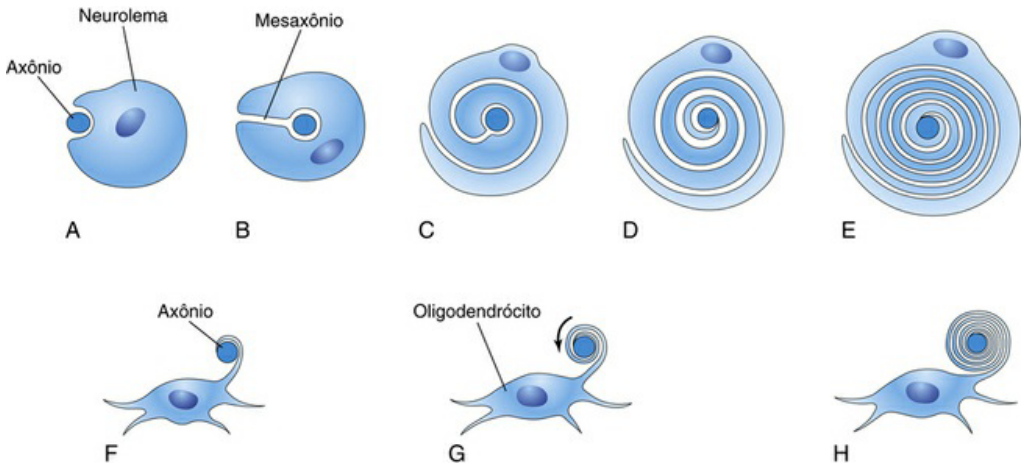


FIGURA 17-11 Desenhos esquemáticos ilustram a mielinização de fibras nervosas. **A-E**, Estágios sucessivos na mielinização de um axônio de uma fibra do nervo periférico pelo neurilema (bainha de célula de Schwann). O axônio primeiramente faz uma depressão na célula, e a célula então gira ao redor do axônio à medida que o mesaxônio (local de invaginação) se alonga. O citoplasma entre as camadas de membrana celular gradualmente se condensa. O citoplasma permanece dentro da bainha entre a mielina e o axônio. **F-H**, Estágios sucessivos na mielinização da fibra nervosa no sistema nervoso central por um oligodendrócito. Um processo de células neurogliais envolve-se ao redor de um axônio e as camadas intervenientes do citoplasma se movem em direção ao corpo da célula.

As **bainhas de mielina** ao redor dos axônios das fibras nervosas periféricas são formadas pelas membranas plasmáticas do **neurilema** (bainhas de células de Schwann), que são análogas aos oligodendrócitos. As células do neurilema são derivadas das células da crista neural que migraram perifericamente e circundaram os **axônios** dos neurônios motores somáticos e os **neurônios motores autonômicos pré-ganglionares,** conforme eles saem do SNC (Figs. 17-8 e 17-11*A-E*). Essas células também se envolvem ao redor dos processos centrais e periféricos dos neurônios sensoriais somáticos e viscerais, e ao redor dos axônios dos neurônios motores autonômicos pós-sinápticos. Iniciando-se em aproximadamente 20 semanas, as fibras nervosas periféricas apresentam um aspecto esbranquiçado resultante da deposição de mielina (formadas de camadas de lipídios e proteínas).

Defeitos congênitos da medula espinhal

A maioria dos defeitos resulta da **falha de fusão de um ou mais arcos neurais** das vértebras em desenvolvimento durante a quarta semana. Os defeitos do tubo neural (**DTNs)** afetam os tecidos adjacentes à medula espinhal: meninges, arcos neurais, músculos e pele (Fig. 17-12). Os defeitos envolvendo os **arcos neurais** embrionários são referidos como **espinha bífida**; subtipos desse defeito estão baseados no grau e no padrão do DTN. O termo *espinha bífida* denota a não fusão das metades dos **arcos neurais** embrionários, o qual é comum a todos os tipos de espinha bífida (Fig. 17-12*A*). Diversos defeitos também envolvem a medula espinhal, meninges e neurocrânio (ossos do crânio que delimitam o encéfalo) (Fig. 17-13). Espinha bífida varia de tipos clinicamente significativos a defeitos menores que não são funcionalmente importantes (Fig. 17-14).

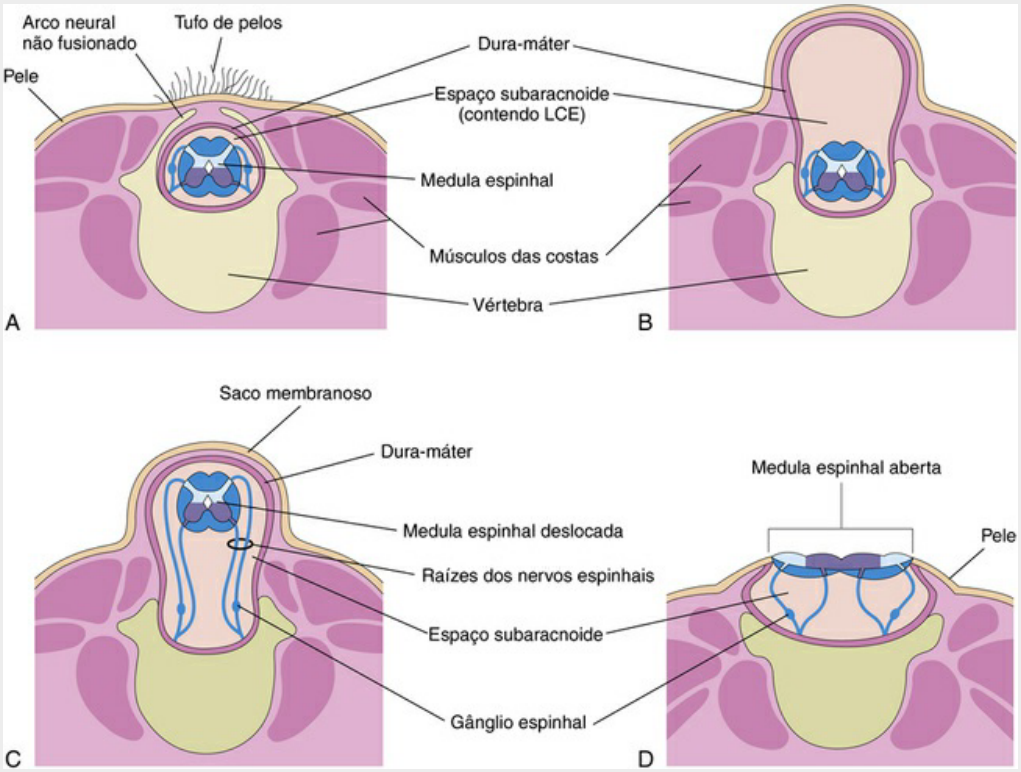


FIGURA 17-12 Desenhos esquemáticos ilustram vários tipos de espinha bífida e os defeitos associados dos arcos vertebrais (um ou mais), medula espinhal e meninges. **A**, Espinha bífida oculta. Observe os arcos neurais não fusionados. **B**, Espinha bífida com meningocele. **C**, Espinha bífida com meningomielocele. **D**, Espinha bífida com mielosquise. Os defeitos ilustrados em **B-D** são referenciados coletivamente como *espinha bífida cística* devido ao saco semelhante ao cisto ou cisto associado a esses defeitos. LCE, líquido cerebrospinhal.

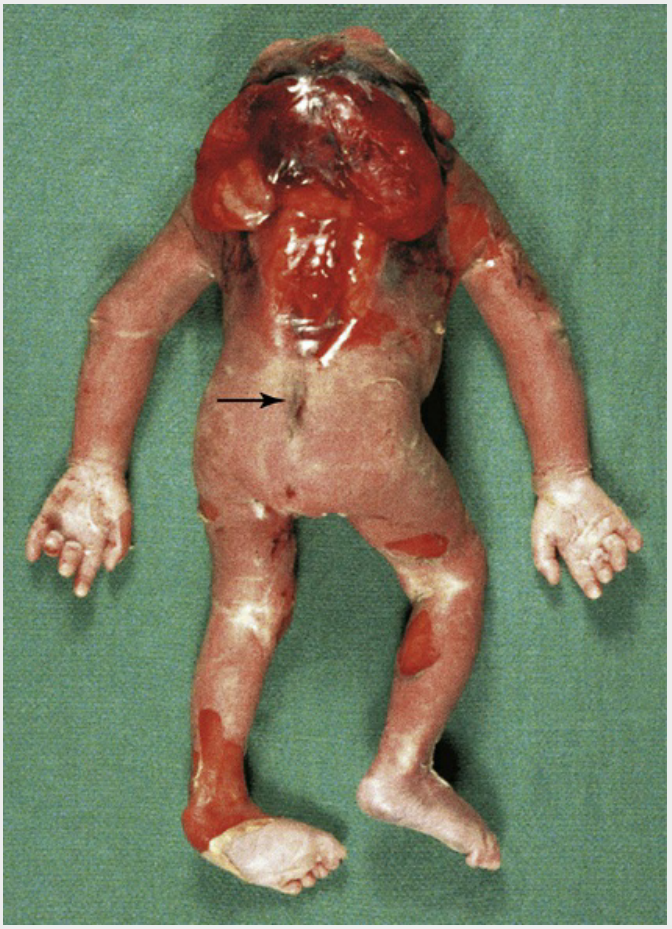


FIGURA 17-13 Um feto de 20 semanas com defeitos graves do tubo neural, incluindo acrania, regressão cerebral (meroencefalia), iniencefalia (alargamento do forame magno) e ondulação sacral (*seta*).

FIGURA 17-14 Uma menina com um tufo de pelo na região lombossacral indicando o local da espinha bífida oculta.

Seio dérmico

O seio dérmico é recoberto pela epiderme e anexos cutâneos, estendendo-se da pele às estruturas profundas, geralmente a medula espinhal. O seio (canal) está associado ao fechamento do tubo neural e a formação das meninges na região lombossacral da medula espinhal. O defeito congênito é causado pela *falha de separação do ectoderma de superfície (futura pele) do neuroectoderma* e das meninges que a envolve. Como resultado, as meninges são contínuas com um canal estreito que se estende às ondulações da pele na região sacral da coluna (Fig. 17-13). A ondulação indica a região de fechamento do **neuroporo caudal** ao final da quarta semana e, portanto, representa o último local de separação entre o ectoderma de superfície e o tubo neural.

Espinha bífida oculta

A espinha bífida oculta é um DTN resultante da falha da fusão das metades de um ou mais **arcos neurais** no plano mediano (Fig. 17-12*A*). Esse DTN ocorre nas vértebras L5 ou S1 em aproximadamente 10% de pessoas normais. Na sua forma mais branda, a única evidência de sua presença pode ser uma pequena ondulação com um tufo de pelos (Figs. 17-12*A* e 17-14). Um lipoma no seio dérmico ou outra marca de nascimento também pode ocorrer. A espinha bífida oculta usualmente não produz sintomas. Poucas crianças afetadas apresentam defeitos funcionalmente significativos da medula espinhal e das raízes dorsais subjacentes.

Espinha bífida cística

Tipos graves de espinha bífida, os quais envolvem a protrusão da medula espinhal e/ou meninges através dos defeitos nos arcos vertebrais, são referidos coletivamente como **espinha bífida cística, devido ao cisto meningeal** (estrutura semelhante a um saco), que está associada a esses defeitos (Fig. 17-15; Fig. 17-12*B-D*). Esse DTN ocorre em aproximadamente 1 a cada 5.000 nascimentos e mostra uma variação geográfica considerável na incidência. Quando o cisto contém as meninges e LCE, o defeito é **espinha bífida com meningocele** (Fig. 17-12*B*). A medula espinhal e as raízes espinhais estão na posição normal, mas pode haver defeitos na medula espinhal. A protrusão das meninges e do LCE da medula espinhal ocorre através de um defeito na coluna vertebral.

Se a medula espinhal ou as raízes nervosas estiverem contidas no cisto meningeal, o defeito é a **espinha bífida com meningomielocele** (Figs. 17-12*C* e 17-15*A*). Casos graves envolvendo várias vértebras estão associados à ausência de calvária, ausência da maior parte do encéfalo e anormalidades faciais; esses defeitos graves são chamados de **meroencefalia** (Figs. 17-13 e 17-17). Os defeitos acarretam efeitos drásticos em algumas áreas do encéfalo e poucos ou nenhum em outras. Para estes neonatos, a morte é inevitável. O termo ***anencefalia*** para estes defeitos graves é inapropriado porque indica que nenhuma parte do encéfalo está presente.

A espinha bífida cística mostra vários graus de déficits neurológicos, dependendo da posição e da extensão da lesão. Pode ocorrer a perda de sensibilidade em dermátomos, juntamente com a paralisia parcial ou total dos músculos esqueléticos (Fig. 17-15*B*). O nível da lesão determina a área de **anestesia** (área da pele sem sensação) e os músculos afetados. A **paralisia dos esfíncteres** (esfíncteres vesical ou anal) é comum com a **meningomielocele lombossacral** (Fig. 17-12*C* e 17-15*A*). Uma anestesia em sela ocorre tipicamente quando os esfíncteres estão envolvidos; ou seja a perda da sensação ocorre na região do corpo que estaria em contato com uma sela.

FIGURA 17-15 Crianças com espinha bífida cística. **A**, Espinha bífida com meningomielocele na região lombar. **B**, Espinha bífida com mielosquise na região lombar. Note que o envolvimento nervoso afetou os membros inferiores.

Suspeita-se fortemente da **meroencefalia *in utero*** quando há um alto nível de **alfafetoproteína (AFP)** no

líquido amniótico (Capítulo 6, quadro intitulado "Alfafetoproteína e Anomalias Fetais"). O nível de AFP também pode estar elevado no soro sanguíneo materno. Geralmente, a **amniocentese** é realizada em mulheres grávidas com altos níveis de AFP no líquido amniótico (Capítulo 6, Fig. 6-13). Uma ultrassonografia pode revelar um DTN que tenha resultado em espinha bífida cística. A coluna vertebral fetal pode ser detectada pela ultrassonografia na 10ª à 12ª semana, e se houver um defeito no arco vertebral, um cisto meningeal poderá ser detectado na área afetada (Figs. 17-12*C* e 17-15*A*).

Meningomielocele

A meningomielocele é o defeito mais comum e mais grave do que a espinha bífida com meningocele (Figs. 17-15*A* e 17-12*B*). Esse DTN pode ocorrer em qualquer lugar ao longo da coluna vertebral; entretanto, é mais comum na região lombar e sacral (Fig. 17-17). Mais de 90% dos casos estão associados a hidrocefalia devido à coexistência da malformação de Arnold-Chiari. A maioria dos pacientes requer o desvio cirúrgico do LCE para evitar complicações relacionadas com a pressão intracranial alta. Alguns casos de meningomielocele estão associados a cranio **lacunia** (defeito do desenvolvimento de calvária), o qual resulta em áreas deprimidas e não ossificadas nas superfícies internas dos osso chatos da calvária.

Mielosquise

Mielosquise é o tipo mais grave de espinha bífida (Fig. 17-16; Figs. 17-12*D* e 17-15*B*). Neste defeito, a medula espinal na área afetada está aberta porque há falha na fusão das pregas neurais. Como resultado, a medula espinal é representada por uma massa achatada de tecido nervoso. Mielosquise geralmente resulta na paralisia permanente ou fraqueza dos membros inferiores.

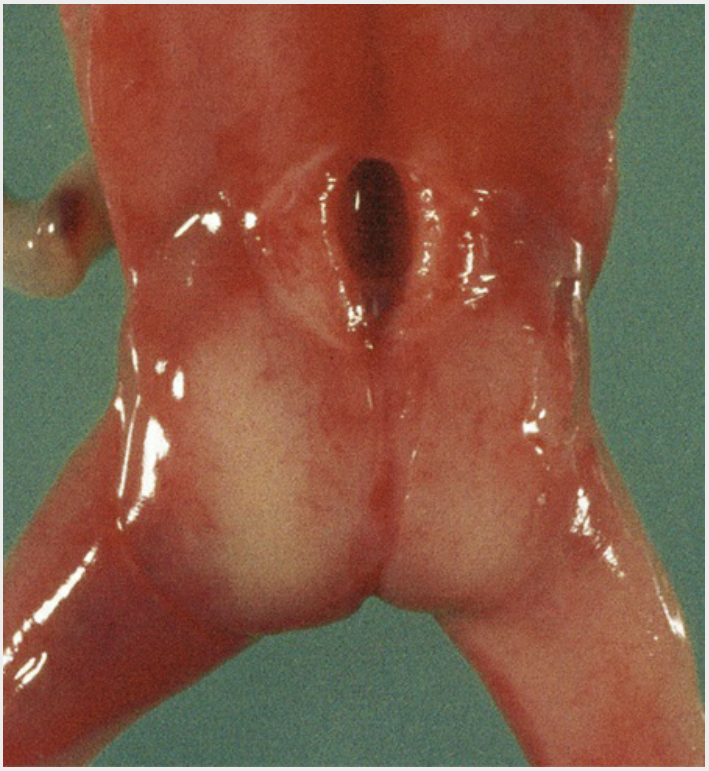


FIGURA 17-16 Um feto feminino de 19 semanas mostrando um defeito da espinha aberta na região lombossacral (espinha bífida com mielosquise).

Causas dos defeitos do tubo neural

Fatores nutricionais e ambientais sem dúvida desempenham um papel na produção dos DTNs. Interações gene-gene e gene-ambiente provavelmente estão envolvidas na maioria dos casos. A fortificação da alimentação com ácido fólico e os suplementos de ácido fólico antes da concepção e continuados por, no mínimo, 3 meses durante a gestação, reduzem a incidência de DTNs. Em 2015, o Centro para o Controle e Prevenção de Doenças recomendou que "todas as mulheres em idade fértil que podem se tornar gestantes

devem ingerir 0,4 mg de ácido fólico por dia para auxiliar na redução do riscos de defeitos do tubo neural" (para mais informações, acesse http://www.cdc.gov/folicacid). Estudos epidemiológicos demonstraram que baixos níveis maternos de B_{12} podem aumentar significantemente o risco de DTNs. Certos fármacos (p. ex., ácido valproico) aumentam o risco de meningomielocele. Esse fármaco anticonvulsivante causa DTNs em 1 a 2% das gestações se ingeridas no início da gestação, quando as pregas neurais estão se fusionando (Fig. 17-17).

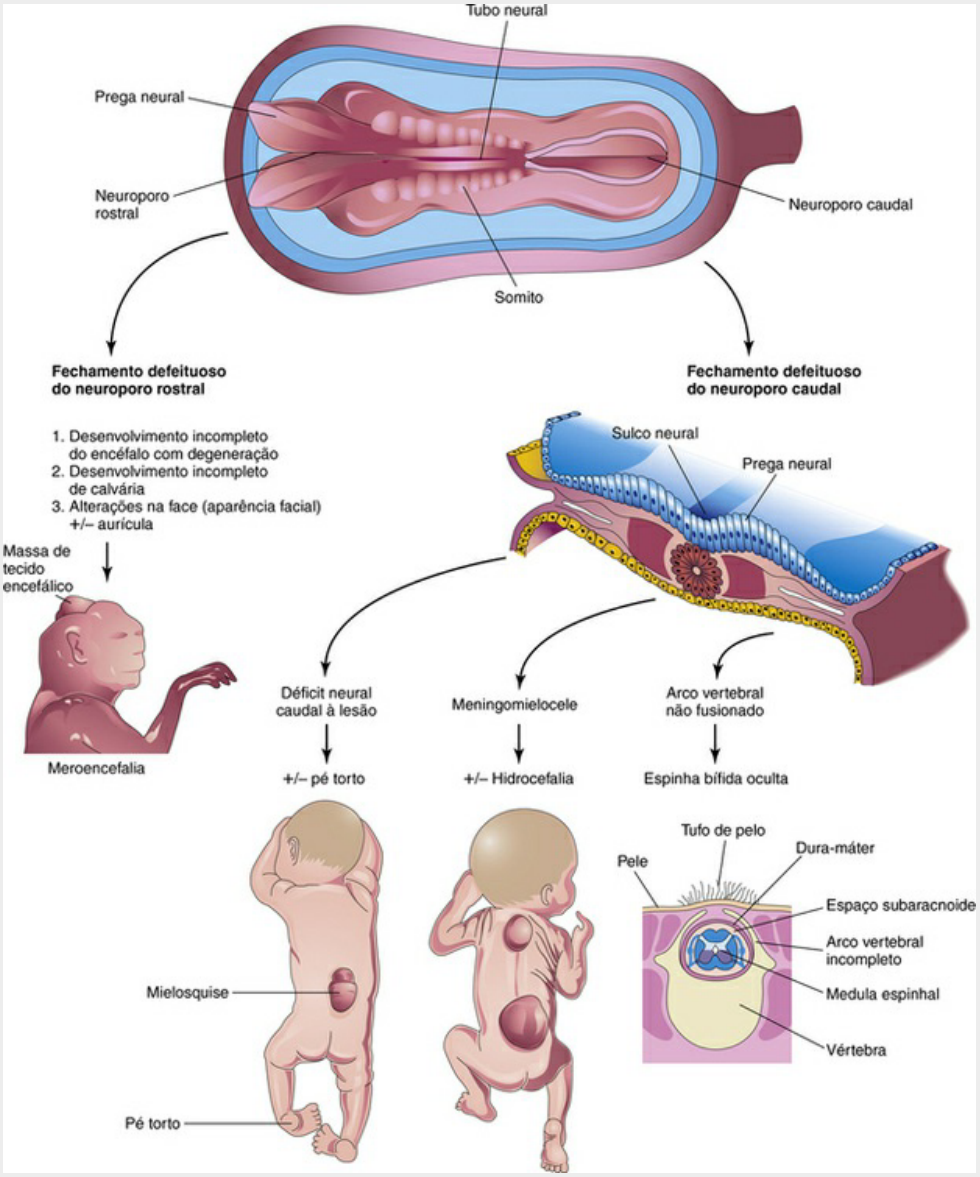


FIGURA 17-17 Ilustração esquemática mostra a base embriológica dos defeitos do tubo neural. Meroencefalia (ausência parcial do encéfalo) resulta do fechamento defeituoso do neuroporo rostral e a meningomielocele resulta de um defeito do fechamento do neuroporo caudal. (Modificado de Jones KL: *Smith's recognizable patterns of human malformations*, ed 4, Philadelphia, 1988, Saunders.)

Desenvolvimento do encéfalo

O encéfalo começa a se desenvolver durante a terceira semana, quando a placa e o tubo neural estão se desenvolvendo do neuroectoderma (Fig. 17-1). O **tubo neural**, cranial ao quarto par de somitos, se desenvolve no encéfalo. As células neuroprogenitoras proliferam, migram e se diferenciam para formar áreas específicas do encéfalo. A fusão das pregas neurais na região cranial e o fechamento do neuroporo rostral formam **três vesículas encefálicas primárias,** das quais se desenvolve o encéfalo (Fig. 17-18):

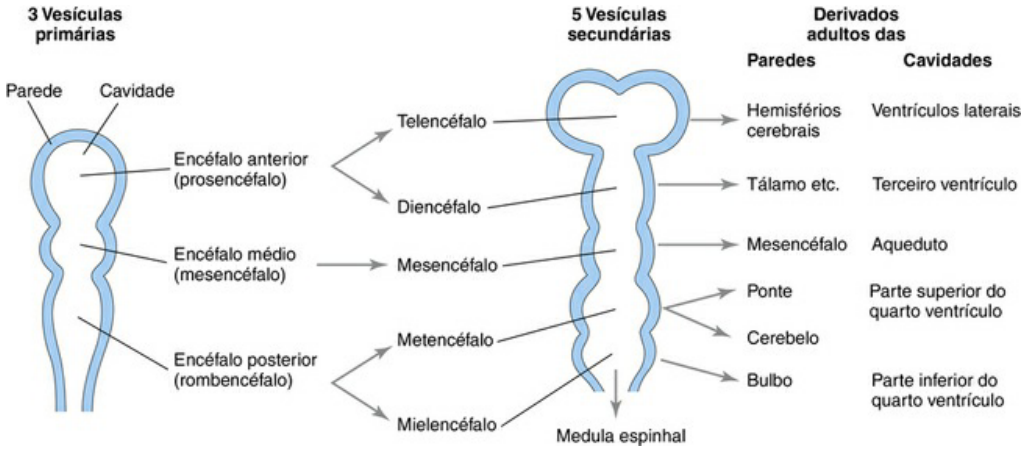


FIGURA 17-18 Esquemas das vesículas encefálicas indicam os derivados adultos de suas paredes e cavidades. A parte rostral do terceiro ventrículo se forma da cavidade do telencéfalo. A maior parte desse ventrículo é derivada da cavidade do diencéfalo.

- Prosencéfalo (encéfalo anterior).
- Mesencéfalo (encéfalo médio).
- Rombencéfalo (encéfalo posterior).

Durante a quinta semana, o prosencéfalo se divide parcialmente em duas **vesículas encefálicas secundárias**, o *telencéfalo* e o *diencéfalo*; o mesencéfalo não se divide. O rombencéfalo se divide parcialmente em duas vesículas, o *metencéfalo* e o *mielencéfalo*. Consequentemente, há cinco vesículas encefálicas secundárias.

Flexuras Encefálicas

Durante a quinta semana, o encéfalo embrionário cresce rapidamente e se curva ventralmente com o dobramento da cabeça. A curvatura produz a **flexura do mesencéfalo** na região do mesencéfalo e a **flexura cervical** na junção do rombencéfalo e da medula espinhal (Fig. 17-19*A*). Posteriormente, o crescimento desigual do encéfalo entre essas flexuras produz a **flexura pontina** na direção oposta. Essa flexura resulta no adelgaçamento do cume do teto do rombencéfalo (Fig. 17-19*C*).

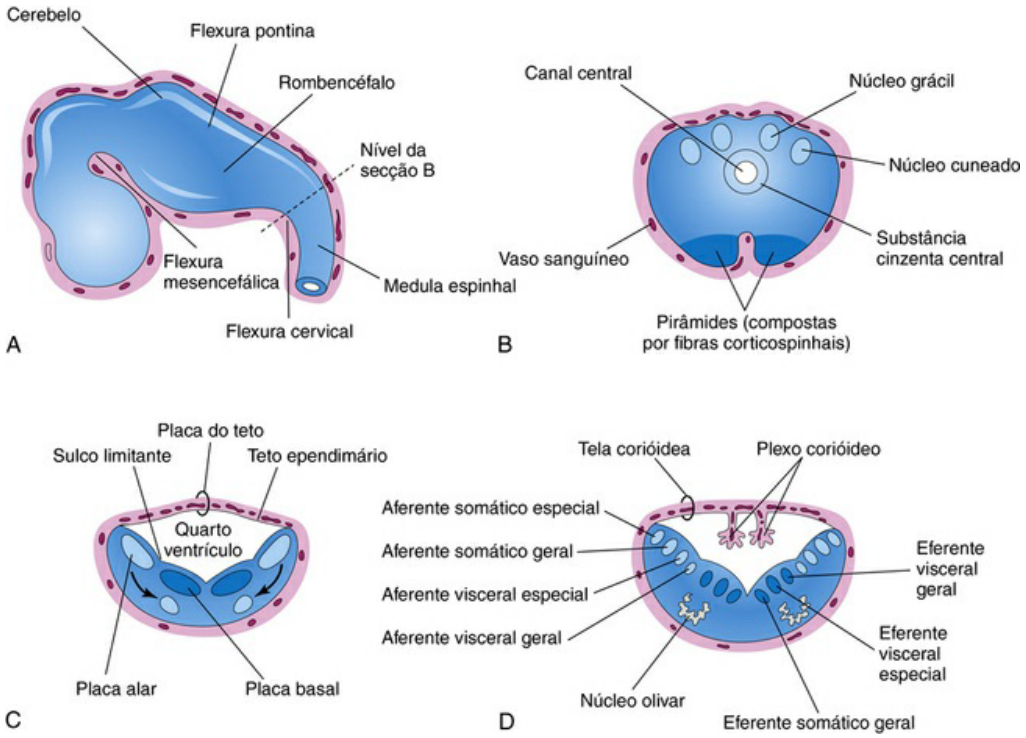


FIGURA 17-19 **A**, Esquema do encéfalo em desenvolvimento ao final da quinta semana de gestação mostra as três divisões primárias do encéfalo e das flexuras encefálicas. **B**, Secção transversal da parte caudal do mielencéfalo (parte fechada do bulbo em desenvolvimento). **C** e **D**, Secções similares da parte rostral do mielencéfalo (parte aberta do bulbo em desenvolvimento) mostra a posição e os estágios sucessivos de diferenciação nas placas alar e basal. As *setas* em **C** mostram as vias tomadas pelos neuroblastos das placas alares para formar o núcleo olivar.

Inicialmente, o encéfalo primordial tem as mesmas estruturas básicas como a medula espinhal em desenvolvimento; entretanto, as flexuras do encéfalo produzem variação considerável no contorno das secções transversais em diferentes níveis do encéfalo e na posição das substâncias cinzenta e branca. O **sulco limitante** se estende cranialmente na junção do mesencéfalo e prosencéfalo, e as placas alar e basal são reconhecíveis somente no mesencéfalo e rombencéfalo (Figs. 17-5*C* e 17-19*C*).

Rombencéfalo

A ***flexura cervical*** demarca a divisão do rombencéfalo da medula espinhal (Fig. 17-19*A*). Posteriormente, essa junção é arbitrariamente definida como o nível da raiz superior do primeiro nervo cervical, que está localizado grosseiramente no forame magno. A ***flexura pontina***, localizada na futura região pontina, divide o rombencéfalo nas partes caudal (mielencéfalo) e rostral (metencéfalo). O **mielencéfalo** se torna o bulbo (**medula oblonga**), e o **metencéfalo** se torna a**ponte** e o **cerebelo**. A cavidade do rombencéfalo se torna o **quarto ventrículo** e o **canal central**do bulbo (Figs. 17-19*B* e *C*).

Mielencéfalo

A parte caudal do mielencéfalo (parte fechada do bulbo) se assemelha à medula espinhal, tanto no seu desenvolvimento quanto na sua estrutura (Fig. 17-19*B*). O **canal neural** do tubo neural forma o pequeno ***canal central*** do mielencéfalo. Ao contrário daqueles da medula espinhal, os **neuroblastos** das placas alares no mielencéfalo migram para a zona marginal e formam áreas isoladas de substância cinzenta: o **núcleo grácil** medialmente e o **núcleo cuneiforme** lateralmente (Fig. 17-19*B*). Esses núcleos estão associados a tratos nervosos com nomes correspondentes que entram no bulboa partir da medula espinhal. A área ventral do bulbo contém um par de feixes de fibras (as **pirâmides**) que consistem em fibras descendentes corticoespinhais oriundas do córtex cerebral em desenvolvimento (Fig. 17-19*B*).

A parte rostral do **mielencéfalo** (parte aberta do bulbo) é ampla e bastante plana, especialmente em frente à **flexura pontina** (Fig. 17-19*C* e *D*). A flexura pontina faz com que as paredes laterais do bulbo se movam lateralmente como as páginas de um livro aberto. Como resultado, a **placa de teto** é esticada e muito adelgaçada (Fig. 17-19*C*). A cavidade dessa parte do mielencéfalo (parte do futuro quarto ventrículo) se torna de algum modo romboide (em formato de diamante). Conforme as paredes do bulbo se movem lateralmente, as **placas**

alares se tornam laterais às placas basais. Como as posições das placas se alteram, o núcleo motor se desenvolve medialmente ao núcleo sensorial (Fig. 17-19*C*).

Os **neuroblastos nas placas basais do bulbo**, como aqueles na medula espinhal, desenvolvem-se em neurônios motores. Os neuroblastos formam núcleos (grupos de células nervosas) e se organizam em três colunas de cada lado (Fig. 17-19*D*). Do sentido medial ao lateral, as colunas são denominadas conforme segue:

- **Eferente somático geral**, representados pelos neurônios do nervo hipoglosso.
- **Eferente visceral especial**, representado pelos neurônios que inervam os músculos derivados dos arcos faringeanos (Capítulo 9, Fig. 9-6).
- **Eferente visceral geral**, representado por alguns neurônios dos nervos vago e glossofaríngeo (Capítulo 9, Fig. 9-6).

Os neuroblastos das placas alares do bulbo formam os neurônios que são arranjados em quatro colunas de cada lado. Do sentido medial para o lateral, as colunas são denominadas conforme segue:

- **Aferente visceral geral**, que recebe impulsos das vísceras.
- **Aferente visceral especial, que** recebe fibras gustativas.
- **Aferente somático geral**, que recebe impulsos da superfície da cabeça.
- **Aferente somático especial**, que recebe impulsos da orelha.

Alguns neuroblastos das placas alares migram ventralmente e formam os neurônios do **núcleo olivar** (Fig. 17-19*C* e *D*).

Metencéfalo

As paredes do metencéfalo formam a **ponte** e o **cerebelo**, e a cavidade do metencéfalo forma a *parte superior do quarto ventrículo* (Fig. 17-20*A*). Como na porção rostral do mielencéfalo, a **flexura pontina** causa divergência das **paredes laterais da ponte**, que espalha a substância cinzenta no assoalho do quarto ventrículo (Fig. 17-20*B*). Como no mielencéfalo, os neuroblastos em cada placa basal se desenvolvem nos núcleos motores e se organizam em três colunas de cada lado.

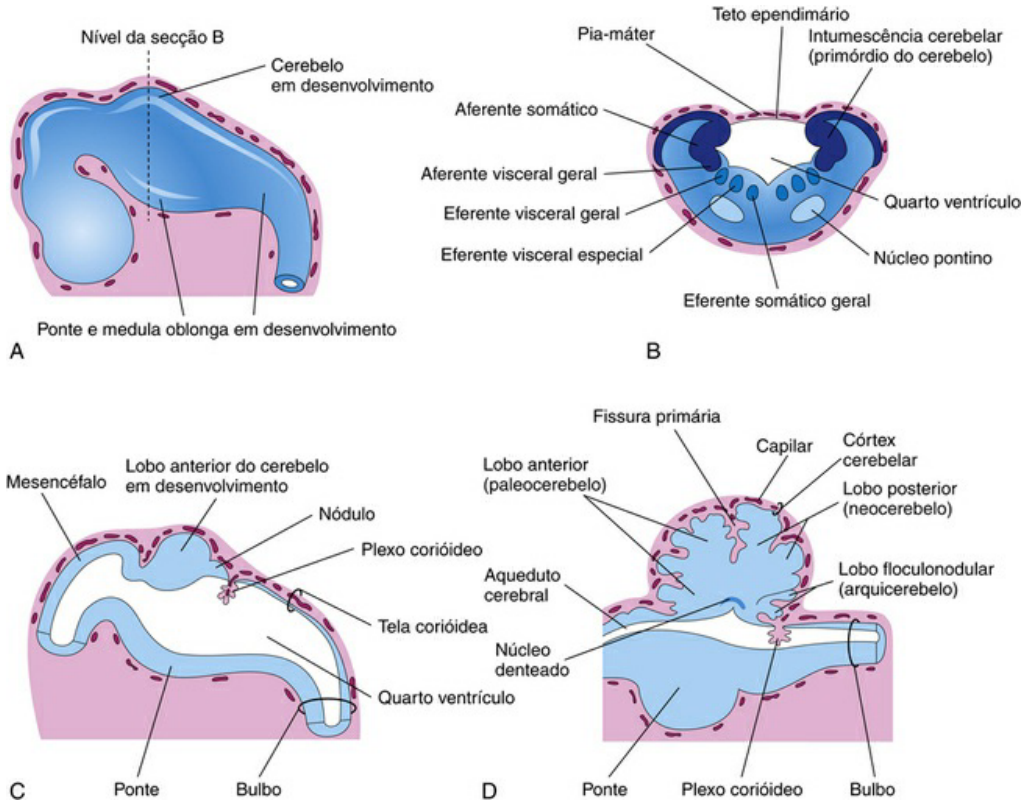


FIGURA 17-20 **A**, Esquema do encéfalo em desenvolvimento ao final da quinta semana. **B**, Secção transversal do metencéfalo (ponte e cerebelo em desenvolvimento) mostra os derivados das placas alar e basal. **C** e **D**, Secções sagitais do rombencéfalo na 6ª e 17ª semanas, respectivamente, mostram estágios sucessivos no desenvolvimento da ponte e do cerebelo.

O **cerebelo** se desenvolve de espessamentos das **partes dorsais das placas alares**. Inicialmente, as **intumescências cerebelares** se projetam no quarto ventrículo (Fig. 17-20*B*). Conforme as intumescências

aumentam e se fundem no plano mediano, encobrem a metade rostral do quarto ventrículo e se sobrepõem à ponte e ao bulbo (Fig. 17-20*D*).

Alguns neuroblastos na zona intermediária das placas alares migram para a zona marginal e se diferenciam nos neurônios do **córtex cerebelar**. Outros neuroblastos dessas placas originam os *núcleos centrais*, o maior dos quais é o **núcleo denteado** (Fig. 17-20*D*). As células das placas alares também originam os **núcleos pontinos, cocleares e vestibulares**, e o **núcleo sensorial do nervo trigêmeo.**

A estrutura do cerebelo reflete seu desenvolvimento filogenético (evolucionário) (Fig. 17-20*C* e *D*):

- O *arquicerebelo* (**lobo floculonodular**), a parte filogeneticamente mais antiga, tem conexões com o aparelho vestibular, especialmente o vestíbulo da orelha.
- O *paleocerebelo* (**verme e lobo anterior**), de desenvolvimento mais recente, está associado à informação sensorial dos membros.
- O *neocerebelo* (**lobo posterior**), a parte filogeneticamente mais nova, está relacionado com o controle seletivo dos movimentos dos membros.

As fibras nervosas que conectam os córtices cerebral e cerebelar com a medula espinhal passam pela camada marginal da região ventral do metencéfalo. Essa região do **tronco encefálico** é a **ponte** (do Latim bridge) por causa da banda robusta de fibras nervosas que cruza o plano mediano e forma uma saliência volumosa nos seus aspectos anterior e lateral (Fig. 17-20*C* e *D*).

Plexo Corióideo e Líquido Cerebrospinhal

O assoalho delgado do quarto ventrículo é coberto externamente pela **pia-máter**, que é derivada do mesênquima associado ao rombencéfalo (Fig. 17-20*B-D*). Essa membrana vascular, em conjunto com o teto ependimário, forma a **tela corióidea**, uma lâmina da pia que cobre a parte inferior do quarto ventrículo (Fig. 17-19*D*). Por causa da proliferação ativa da pia, a tela corióidea invagina-se no quarto ventrículo, e se diferencia no **plexo corióideo**, invaginações de artérias corióides da pia (Figs. 17-19*C* e *D* e 17-20*C* e *D*). Plexos similares se desenvolvem no teto do terceiro ventrículo e nas paredes mediais dos ventrículos laterais.

O plexo corióideo secreta o líquido ventricular, que se torna o LCE já que adições são feitas a ele nas superfícies do encéfalo, da medula espinhal e da camada pia-aracnoide das meninges. Vários morfógenos sinalizadores são encontrados no LCE e no plexo corióideo que são necessários para o desenvolvimento do encéfalo. O teto delgado do quarto ventrículo se evagina em três localizações. Essas evaginações se rompem para formar aberturas, as **aberturas mediana e lateral** (forame de Magendie e forame de Luschka, respectivamente), que permitem que o LCE entre no espaço subaracnóideo do quarto ventrículo. Moléculas neurogênicas específicas (p. ex., ácido retinoico) controlam a proliferação e a diferenciação das células neuroprogenitoras. O revestimento epitelial do plexo corióideo é derivado do neuroepitélio, enquanto o estroma se desenvolve das células mesenquimais.

O local principal de absorção do LCE no sistema venoso é através das vilosidades **aracnoides**, que são protrusões da aracnoide-máter nos **seios venosos durais** (grandes canais venosos entre as camadas da **dura-máter**). As vilosidades aracnoides consistem em uma camada celular delgada derivada do epitélio da aracnoide e do endotélio do seio.

Mesencéfalo

O mesencéfalo (encéfalo médio) sofre menos alterações do que as outras partes do encéfalo em desenvolvimento (Fig. 17-21*A*), exceto a parte caudal do rombencéfalo. O **canal neural** se estreita e se torna o **aqueduto cerebral** (Figs. 17-20*D* e 17-21*D*), um canal que conecta o terceiro e o quarto ventrículos.

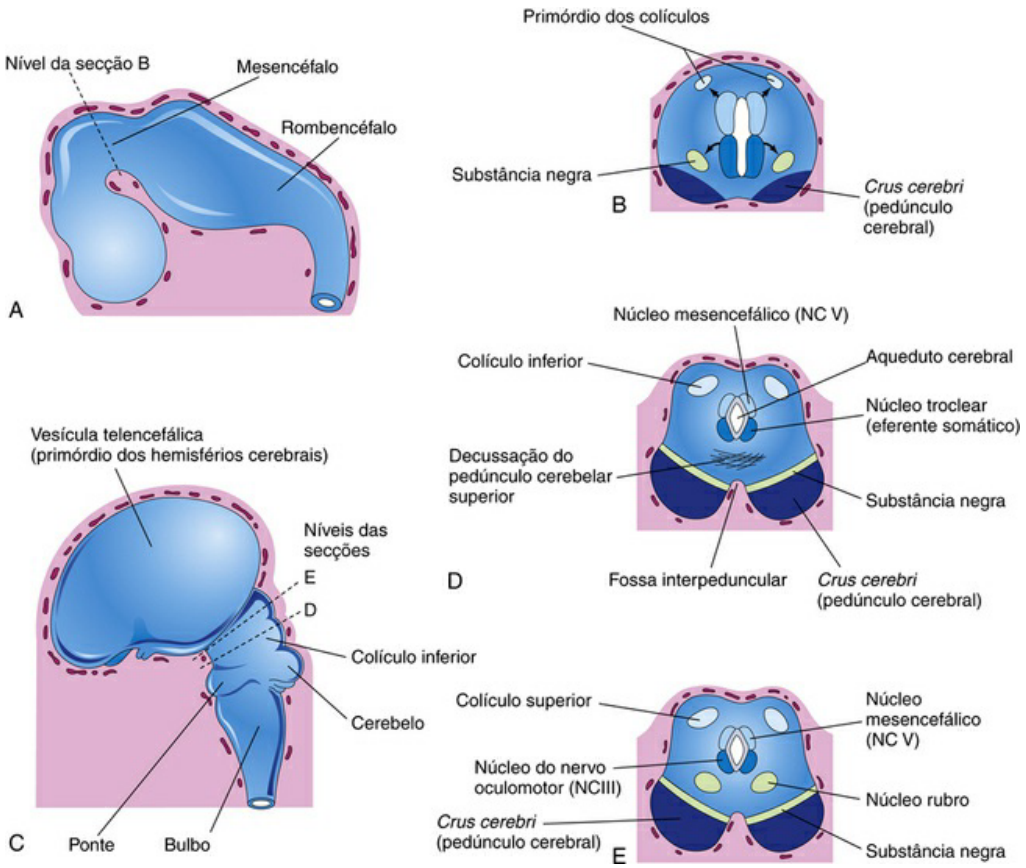


FIGURA 17-21 **A**, Esquema do encéfalo em desenvolvimento ao final da quinta semana. **B**, Secção transversal do mesencéfalo em desenvolvimento mostra a migração precoce de células das placas basal e alar. **C**, Esquema do encéfalo em desenvolvimento com 11 semanas. **D** e **E**, Secções transversais do mesencéfalo em desenvolvimento no nível dos colículos inferior e superior, respectivamente.

Neuroblastos (do grego *blastos*, germe) são células nervosas embrionárias que migram das **placas alares do mesencéfalo** para o **teto** e se agregam para formar *quatro grandes grupos de neurônios*, os **colículos superior e inferior** pareados (Fig. 17-21*C-E*), que são relacionados com os reflexos visual e auditivo, respectivamente. Os neuroblastos das **placas basais** podem dar origem a grupos de neurônios do **tegumento do mesencéfalo** (núcleo rubro, núcleos do terceiro e quarto nervos cranianos e núcleo reticular). A **substância negra**, uma ampla camada de substância cinzenta adjacente ao ***crus cerebri*** (pedúnculos encefálicos) também pode se diferenciar da placa basal (Fig. 17-21*B*, *D* e *E*); entretanto, algumas autoridades pensam que a substância negra é derivada das células da placa alar que migram ventralmente.

As fibras em crescimento do **cérebro** (parte principal do encéfalo, incluindo o diencéfalo e os hemisférios cerebrais) formam a ***crus cerebri*** (pedúnculos cerebrais) anteriormente (Fig. 17-21*B*). Os pedúnculos se tornam progressivamente mais proeminentes conforme os grupos de fibras descendentes (*corticopontino, corticobulbar* e *corticospinal*) passam através do mesencéfalo em desenvolvimento no seu caminho ao **tronco cerebral** (o bulbo é a subdivisão caudal do tronco encefálico que é contínua com a medula espinhal) e a **medula espinhal** (Fig. 17-21*C*).

Prosencéfalo

Conforme ocorre o fechamento do **neuroporo rostral** (Fig. 17-3*B*), surgem duas protuberâncias laterais (**vesículas ópticas**),uma de cada lado do prosencéfalo (Fig. 17-4*A*). Essas vesículas são o *primórdio da retina e dos nervos ópticos* (Capítulo 18, Figs. 18-1*C*, *F* e *H* e 18-11). Um segundo par de divertículos, as **vesículas telencefálicas**, logo surgem mais dorsal e rostralmente (Fig. 17-21*C*). Eles são os *primórdios dos hemisférios cerebrais*, e suas cavidades se tornam os **ventrículos laterais** (Fig. 17-26*B*).

A parte rostral (anterior) do prosencéfalo, incluindo os primórdios dos **hemisférios** cerebrais, é o **telencéfalo**; a parte caudal (posterior) do prosencéfalo é o **diencéfalo**. As cavidades do telencéfalo e do diencéfalo contribuem para a formação do **terceiro ventrículo**, embora a cavidade do diencéfalo contribua mais (Fig. 17-22*E*).

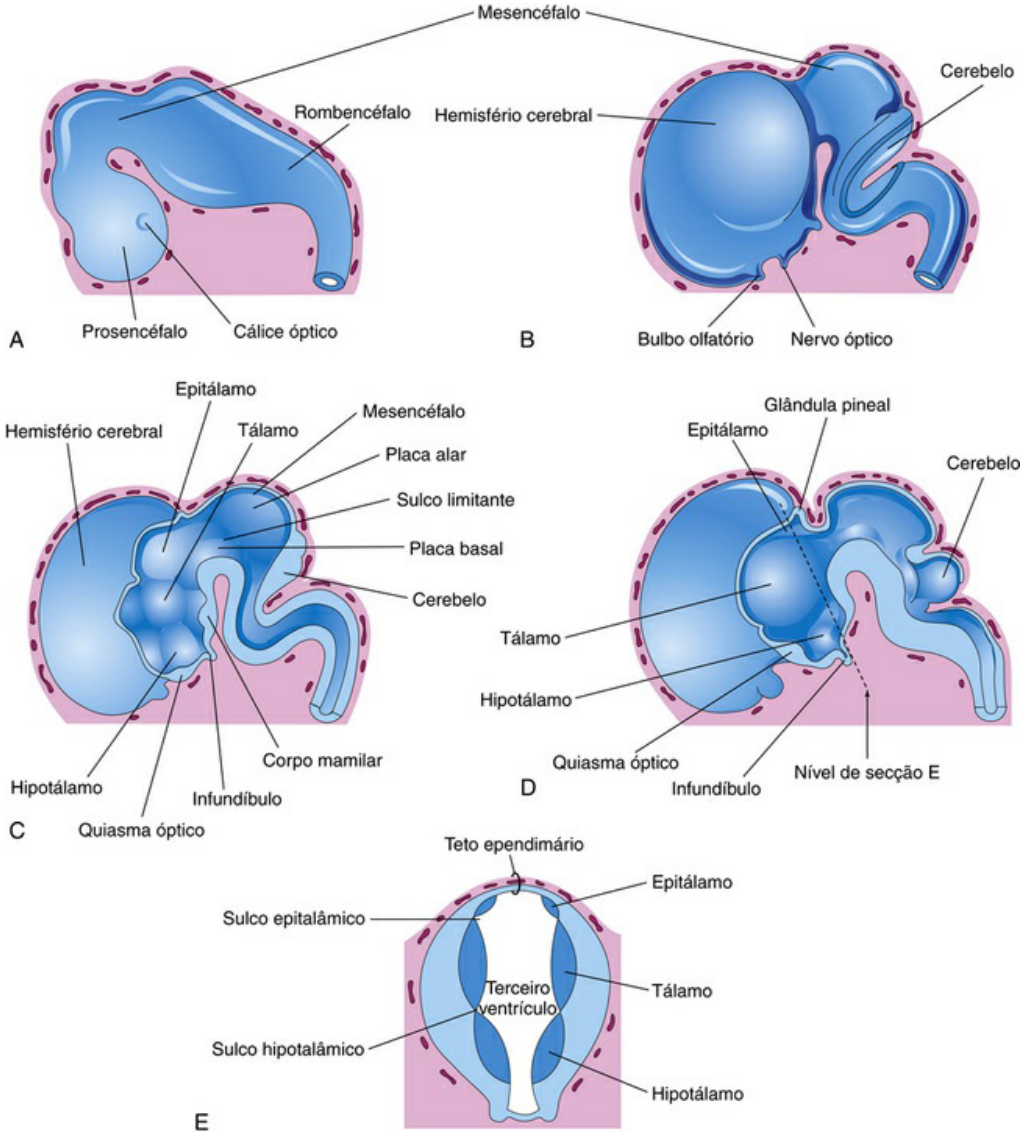


FIGURA 17-22 **A**, Esquema mostra a visão externa do encéfalo ao final da quinta semana. **B**, Visão similar na 7ª semana. **C**, Secção mediana do encéfalo na 7ª semana mostra a superfície medial do prosencéfalo e do mesencéfalo. **D**, Secção similar na 8ª semana. **E**, Secção transversal do diencéfalo mostra o epitálamo dorsalmente, o tálamo lateralmente e o hipotálamo ventralmente.

Diencéfalo

Três intumescências se desenvolvem nas paredes laterais do terceiro ventrículo, que se tornam o *tálamo, o hipotálamo* e *o epitálamo* (Fig. 17-22*C-E*). O **tálamo** é separado do **epitálamo** pelo **sulco epitalâmico** e do hipotálamo pelo **sulco hipotalâmico** (Fig. 17-22*E*). Esse último sulco não é uma continuação do **sulco limitante** no prosencéfalo, e não é, como o sulco limitante faz, uma estrutura que divide as áreas sensorial e motora (Fig. 17-22*C*).

O **tálamo** (massa ovoide e extensa de substância cinzenta) se desenvolve rapidamente de cada lado do terceiro ventrículo e torna-se saliente em sua cavidade (Fig. 17-22*E*). Os tálamos se encontram e se fundem na linha mediana em 70% dos encéfalos, formando uma ponte de substância cinzenta através do terceiro ventrículo, que é a adesão intertalâmica (conexão variável entre as duas massas talâmicas através do terceiro ventrículo); a ponte está ausente em cerca de 20% dos encéfalos.

O **hipotálamo** se origina pela proliferação de neuroblastos na zona intermediária das paredes diencefálicas, ventral ao **sulco hipotalâmico** (Fig. 17-22*E*). *A expressão diferencial da sinalização de Wnt/β-catenina está envolvida na padronização do hipotálamo*. Posteriormente, desenvolve-se um número de núcleos envolvidos em atividades endócrinas e homeostase. Um par de núcleos forma intumescências do tamanho de uma ervilha (**corpos mamilares**) na superfície ventral do hipotálamo (Fig. 17-22*C*).

O **epitálamo** se desenvolve do teto e da porção dorsal da parede lateral dos diencéfalos (Fig. 17-22*C-E*). Inicialmente, as **intumescências epitalâmicas** são grandes, mas posteriormente se tornam relativamente pequenas.

A **glândula pineal** (corpo pineal) se desenvolve como um divertículo mediano da parte caudal do teto do diencéfalo (Fig. 17-22*D*). A proliferação de células em suas paredes logo se converte em uma glândula sólida e cônica.

A **hipófise** tem origem ectodérmica (Fig. 17-23 e Tabela 17-1). A sinalização da via de Notch foi implicada na proliferação e diferenciação das células progenitoras hipofisárias. A hipófise se desenvolve de duas fontes:

Tabela 17-1
Derivação e Terminologia da Hipófise

DERIVAÇÃO	TIPO TECIDUAL	PARTE	LOBO
Ectoderma oral			
Divertículo hipofisário do teto do estomodeu	Adeno-hipófise (tecido glandular)	Parte anterior Parte tuberal Parte intermediária	Lobo anterior
Neuroectoderma			
Divertículo neuro-hipofisário do assoalho do diencéfalo	Neuro-hipófise (tecido nervoso)	Parte nervosa Tronco infundibular Eminência mediana	Lobo posterior

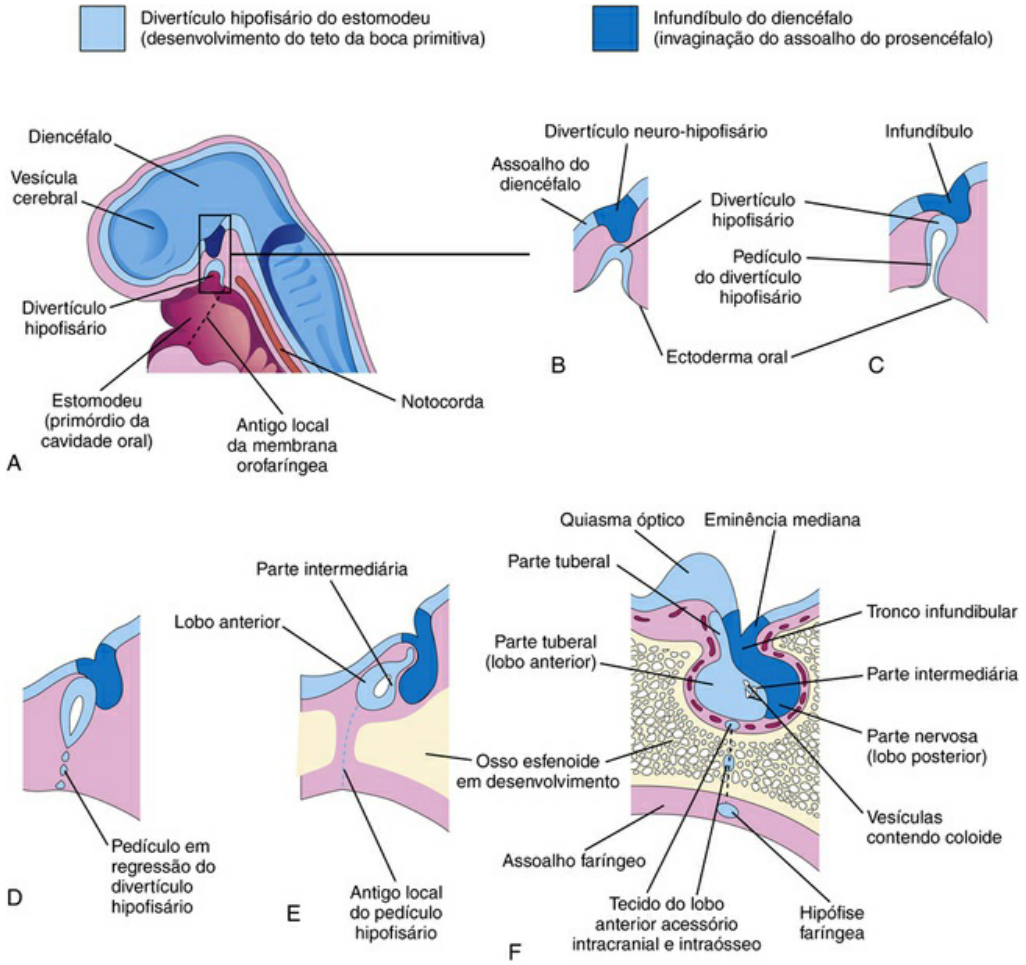


FIGURA 17-23 Esquemas ilustram o desenvolvimento da hipófise. **A**, Secção sagital da extremidade cranial de um embrião de aproximadamente 36 dias mostra o divertículo hipofisário, um crescimento superior a partir do estomodeu, e o divertículo neuro-hipofisário, uma invaginação do prosencéfalo. **B-D**, Estágios sucessivos da hipófise em desenvolvimento. Na 8ª semana, o divertículo perde sua conexão com a cavidade oral e está em contato próximo com o infundíbulo e o lobo posterior (neuro-hipófise) da hipófise. **E** e **F**, Esquemas dos estágios finais mostram a proliferação da parede anterior do divertículo hipofisário para formar o lobo anterior (adeno-hipófise) da hipófise.

- O desenvolvimento do teto ectodérmico de estomodeu, o **divertículo hipofisário** (bolsa de Rathke).
- Uma invaginação do neuroectoderma do diencéfalo, o **divertículo neuro-hipofisário.**

Essa origem dupla explica porque a hipófise é composta por dois tipos diferentes de tecidos:

- A **adeno-hipófise** (tecido glandular), ou lobo anterior, desenvolve-se a partir do ectoderma oral.
- A **neuro-hipófise** (tecido nervoso), ou lobo posterior, desenvolve-se a partir do neuroectoderma.

Na terceira semana, o **divertículo hipofisário** se projeta do teto do estomodeu e fica adjacente ao assoalho (parede ventral) do diencéfalo (Fig. 17-23*C*). Pela quinta semana, o divertículo é alongado e sofre constrição em sua ligação ao epitélio oral. Nesse estágio, ele entra em contato com o **infundíbulo** (derivado do divertículo neuro-hipofisário), uma invaginação ventral do diencéfalo (Figs. 17-22*C* e *D* e 17-23).

O *pedúnculo do divertículo hipofisário* passa entre os centros de condrificação dos ossos pré-esfenoide e basisfenoide do crânio em desenvolvimento (Fig. 17-23*E*). Durante a sexta semana, a conexão do divertículo com a cavidade oral se degenera (Figs. 17-23*D* e *E*). As células da parede anterior do divertículo hipofisário se proliferam e originam a **parte anterior da hipófise** (Tabela 17-1). Posteriormente, uma extensão, a **parte tuberal**, cresce ao redor do **infundíbulo** (Fig. 17-23*E*). A proliferação extensa da parede anterior do divertículo hipofisário reduz sua luz para uma fenda estreita (Fig. 17-23*E*). A **fenda residual** usualmente não é reconhecível na hipófise em adultos; entretanto, pode ser representada por uma zona de cistos. Células na parede posterior da bolsa hipofisária não proliferam; originam uma **parte intermediária** delgada e mal definida (Fig. 17-23*F*).

A parte da hipófise que se desenvolve do **neuroectoderma** (divertículo neuro-hipofisário) é a **neuro-hipófise** (Fig. 17-23*B-F* e Tabela 17-1). O **infundíbulo** origina a **eminência mediana**, o infundíbulo e a **parte nervosa**. Inicialmente, as paredes do infundíbulo são delgadas, mas a extremidade distal do infundíbulo logo se torna sólida conforme as células neuroepiteliais proliferam. Essas células posteriormente se diferenciam em **pituicitos**, as células principais do lobo posterior da hipófise, que estão intimamente relacionadas com as **células neurogliais**. As fibras nervosas se desenvolvem na parte nervosa da área hipotalâmica, à qual o infundíbulo é ligado (Fig. 17-23*F*).

Estudos indicam que as moléculas indutoras secretadas (p. ex., FGF8, BMP4 e WNT5A) do diencéfalo estão envolvidas na formação dos lobos anterior e intermediário da hipófise. O gene LHX2 homeobox LIM parece controlar o desenvolvimento do lobo posterior.

Hipófise faríngea e craniofaringioma

Um remanescente do pedúnculo do divertículo hipofisário pode persistir e formar a **hipófise faríngea** no teto da orofaringe (Fig. 17-23*F*). Raramente, massas de tecido do lobo anterior se desenvolvem fora da cápsula da hipófise, na sela turca do osso esfenoide (Fig. 17-24). Um remanescente do divertículo hipofisário, o **canal basifaríngeo**, é visível em secções do osso esfenoide de neonatos em aproximadamente 1% dos casos. Também pode ser identificado em um pequeno número de radiografias do crânio de neonatos (geralmente aqueles com defeitos cranianos).

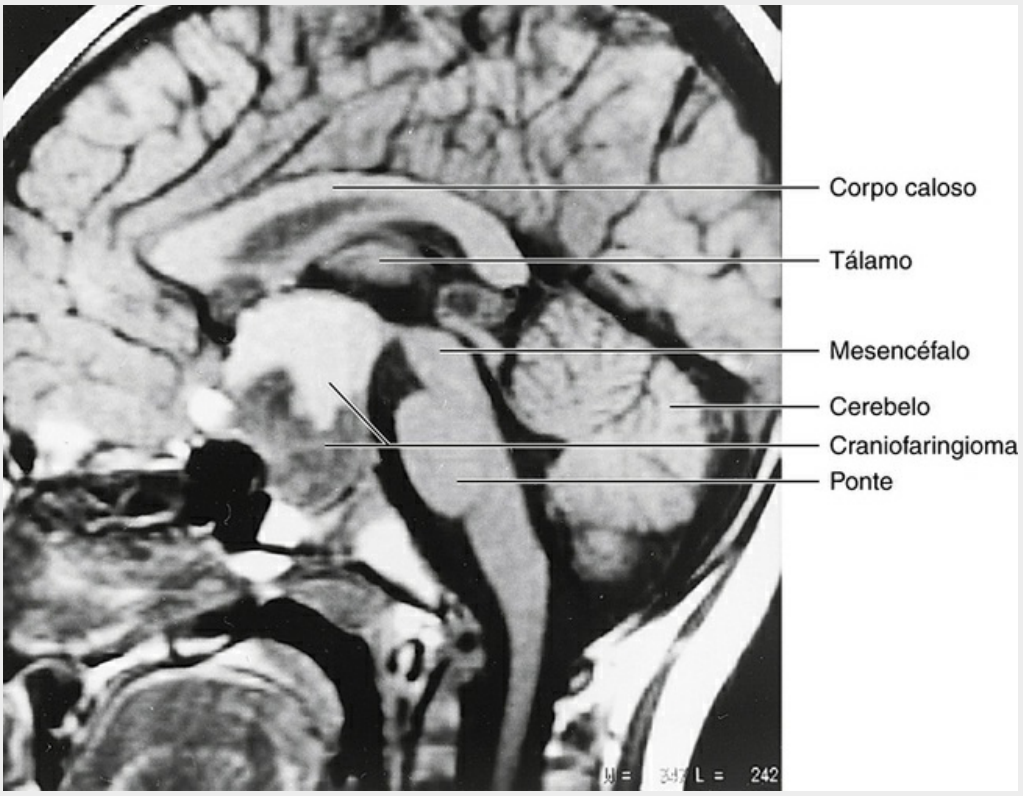


FIGURA 17-24 Imagem sagital de ressonância magnética do encéfalo de um menino de 4 anos de idade que apresentou sintomas, como dor de cabeça e atrofia óptica (perda da visão). Uma massa grande (4 cm) ocupa uma sela turca aumentada, expandindo inferiormente no osso esfenoide e superiormente na cisterna supraselar. Foi confirmado pela cirurgia o craniofaringioma. A metade inferior da massa é sólida com aspecto escurecido, enquanto a metade superior é cística e de aspecto brilhante.

Ocasionalmente, um tumor benigno e raro (**craniofaringioma**) se desenvolve na ou superior a sela turca. Com menos frequência, esse tumor se forma na faringe ou no basiesfenoide (parte posterior do esfenoide) de remanescentes do pedúnculodo divertículo hipofisário (Fig. 17-24). Esses tumores surgem ao longo da via do divertículo hipofisário, a partir dos remanescentes do epitélio (Fig. 17-23*D*-*F*).

Telencéfalo

O telencéfalo consiste em uma parte média e dois divertículos laterais, as **vesículas cerebrais** (Fig. 17-23*A*). Essas vesículas são os primórdios dos **hemisférios cerebrais** (Figs. 17-22*B* e 17-23*A*). A cavidade da porção média do telencéfalo forma a extremidade da parte anterior do **terceiro ventrículo** (Fig. 17-25). Em princípio, os hemisférios cerebrais estão em ampla comunicação com a cavidade do terceiro ventrículo através do **forame interventricular** (Fig. 17-26*B*; Fig. 17-25).

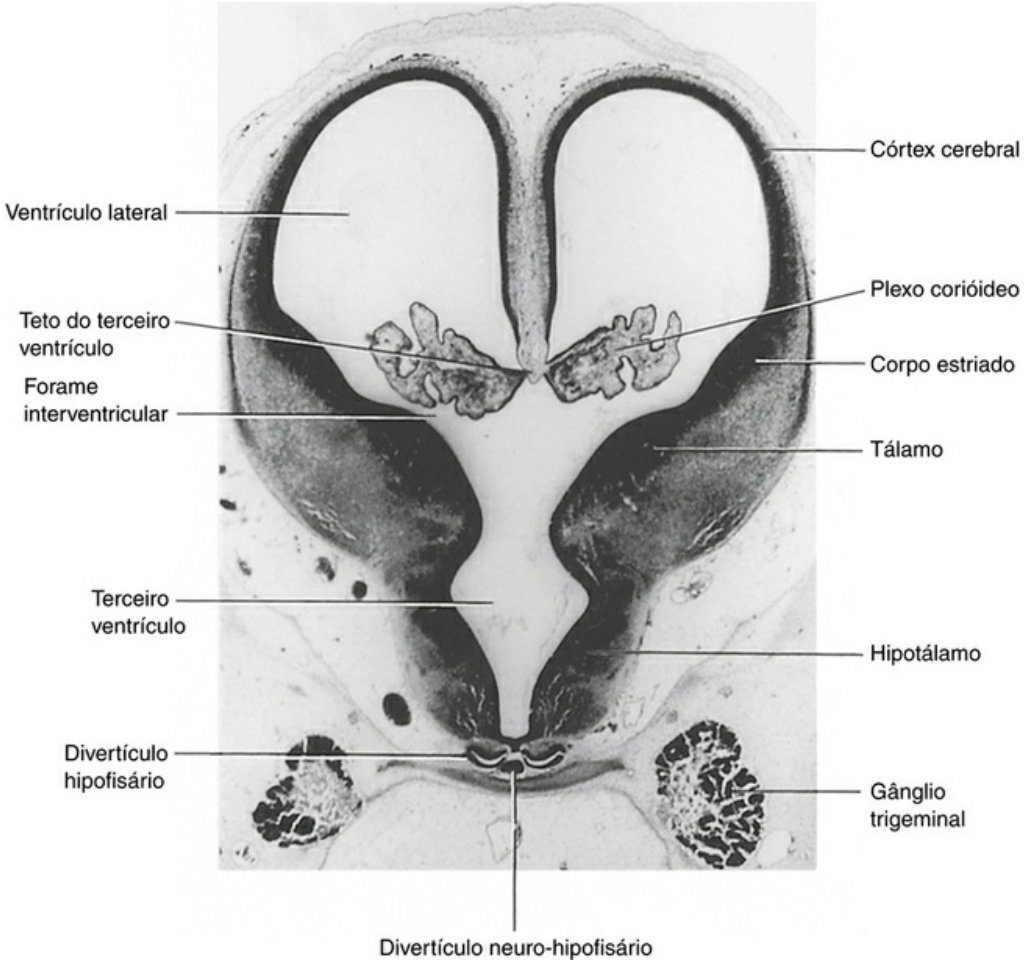


FIGURA 17-25 Fotomicrografia de uma secção transversal do diencéfalo e das vesículas cerebrais de um embrião humano (aproximadamente 50 dias) no nível do forame interventricular (×20). A fissura corióidea está localizada na junção do plexo corióideo e a parede medial do ventrículo lateral.

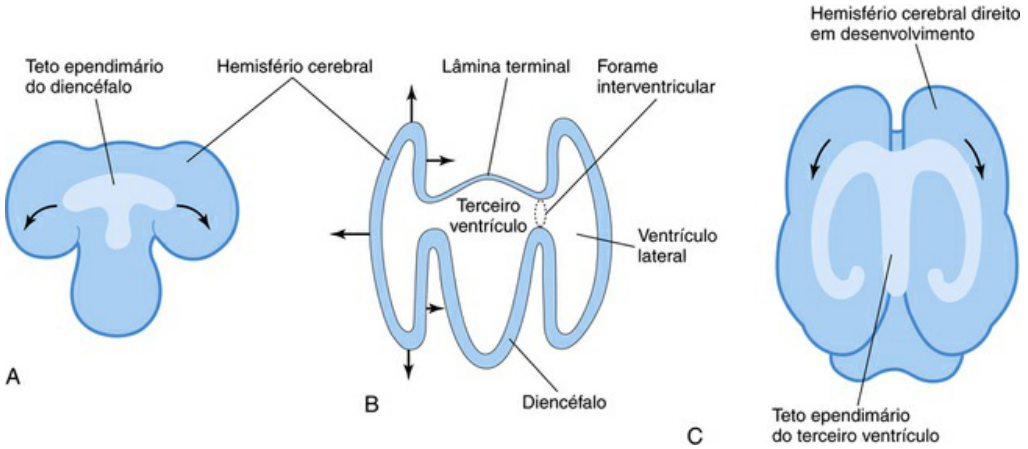


FIGURA 17-26 **A**, Esquema da superfície dorsal do prosencéfalo indica como o teto do diencéfalo é deslocado para a superfície dorsomedial dos hemisférios cerebrais (*setas*). **B**, Secção esquemática do prosencéfalo mostra como os hemisférios cerebrais em desenvolvimento crescem das paredes laterais do prosencéfalo e se expandem em todas as direções até cobrirem o diencéfalo. As *setas* indicam algumas direções nas quais os hemisférios se expandem. A parede rostral do prosencéfalo, a lâmina terminal, é muito delgada. **C**, Esquema do prosencéfalo mostra como o teto ependimário finalmente é deslocado para os lobos temporais como resultado do padrão de crescimento em forma de C dos hemisférios cerebrais (*setas*).

Ao longo da **fissura corióidea**, parte da parede medial dos **hemisférios cerebrais** em desenvolvimento se torna delgada (Figs. 17-25 e 17-26*A* e *B*). Inicialmente, essa porção ependimária se encontra no teto do hemisfério e é contínua com o teto ependimário do terceiro ventrículo (Fig. 17-26*A*). Posteriormente, o **plexo corióideo dos ventrículos laterais** se forma neste local (Fig. 17-27; Fig. 17-25).

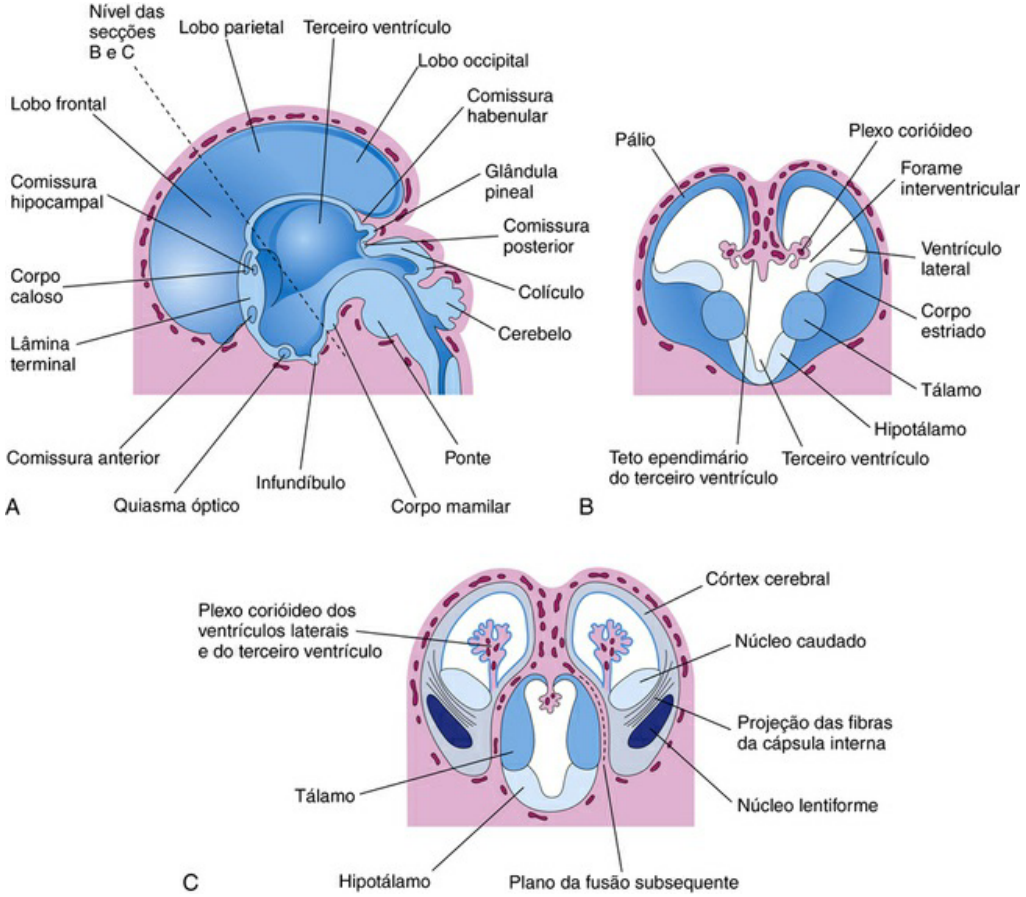


FIGURA 17-27 **A**, Desenho da superfície medial do prosencéfalo de um embrião de 10 semanas mostra os derivados diencefálicos, as comissuras principais e os hemisférios cerebrais em expansão. **B**, Secção transversal do prosencéfalo no nível do forame interventricular mostra o corpo estriado e o plexo corióideo dos ventrículos laterais. **C**, Secção similar em aproximadamente 11 semanas mostra a divisão do corpo estriado nos núcleos caudado e lentiforme pela cápsula interna. Também é ilustrada a relação do desenvolvimento dos hemisférios cerebrais com o diencéfalo.

Conforme os **hemisférios cerebrais** se expandem, cobrem sucessivamente o diencéfalo, o mesencéfalo e o rombencéfalo. Os hemisférios eventualmente se encontram na linha média, e suas superfícies mediais se tornam achatadas. O mesênquima aderido na fissura longitudinal entre eles origina a **foice cerebral** (*falx cerebri*), uma dobra mediana da dura-máter.

O **corpo estriado** aparece durante a sexta semana como uma intumescência proeminente no assoalho de cada hemisfério cerebral (Fig. 17-27*B*). O assoalho de cada hemisfério se expande mais vagarosamente do que suas paredes corticais delgadas, pois contém o **corpo estriado** bastante amplo, e os hemisférios cerebrais se tornam em formato de C (Fig. 17-28*A* e *B*).

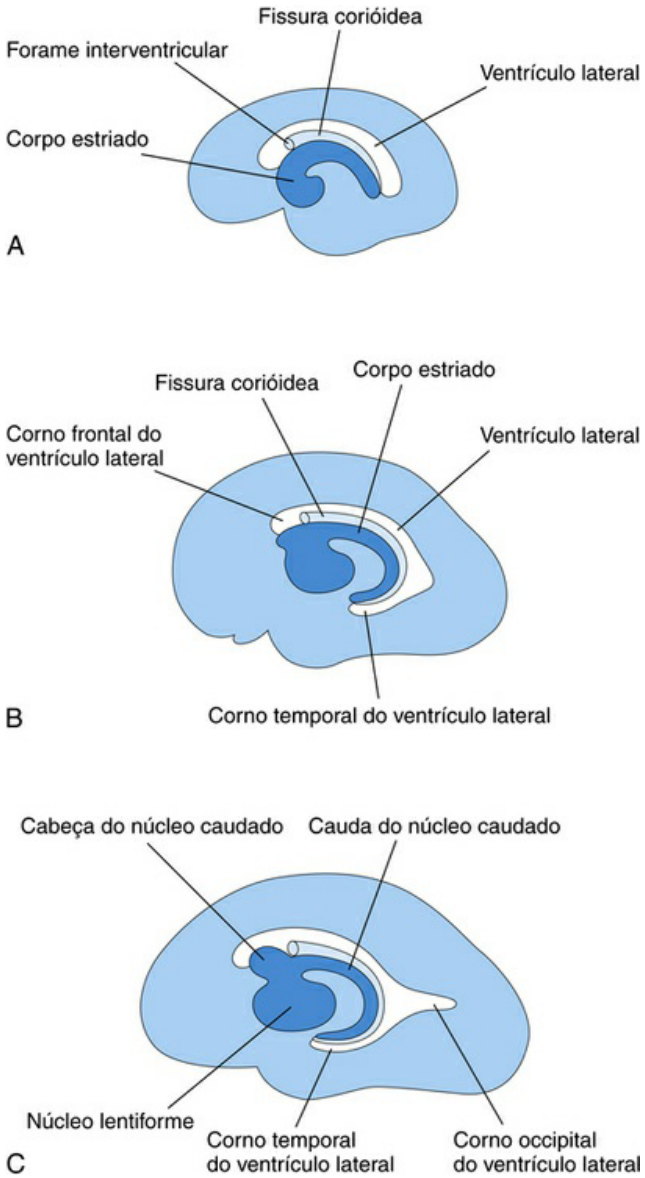


FIGURA 17-28 Esquemas da superfície medial do hemisfério cerebral direito em desenvolvimento mostra o desenvolvimento do ventrículo lateral, da fissura corióidea e do corpo estriado. **A**, Com 13 semanas. **B**, Com 21 semanas. **C**, Com 32 semanas.

O crescimento e a curvatura dos hemisférios cerebrais afetam o formato dos ventrículos laterais. Eles se tornam cavidades em formato de C preenchidas por LCE. A extremidade caudal de cada hemisfério se curva ventralmente e então rostralmente, formando o **lobo temporal** (Fig. 17-29*C*); ao fazê-lo, traz o ventrículo lateral (formando seu **corno temporal**) e a fissura corióidea com ele (Fig. 17-28*B* e *C*). A parede medial delgada do hemisfério é invaginada ao longo da fissura corióidea pela pia-máter vascular para formar o *plexo corióideo do corno temporal* (Fig. 17-27*B*).

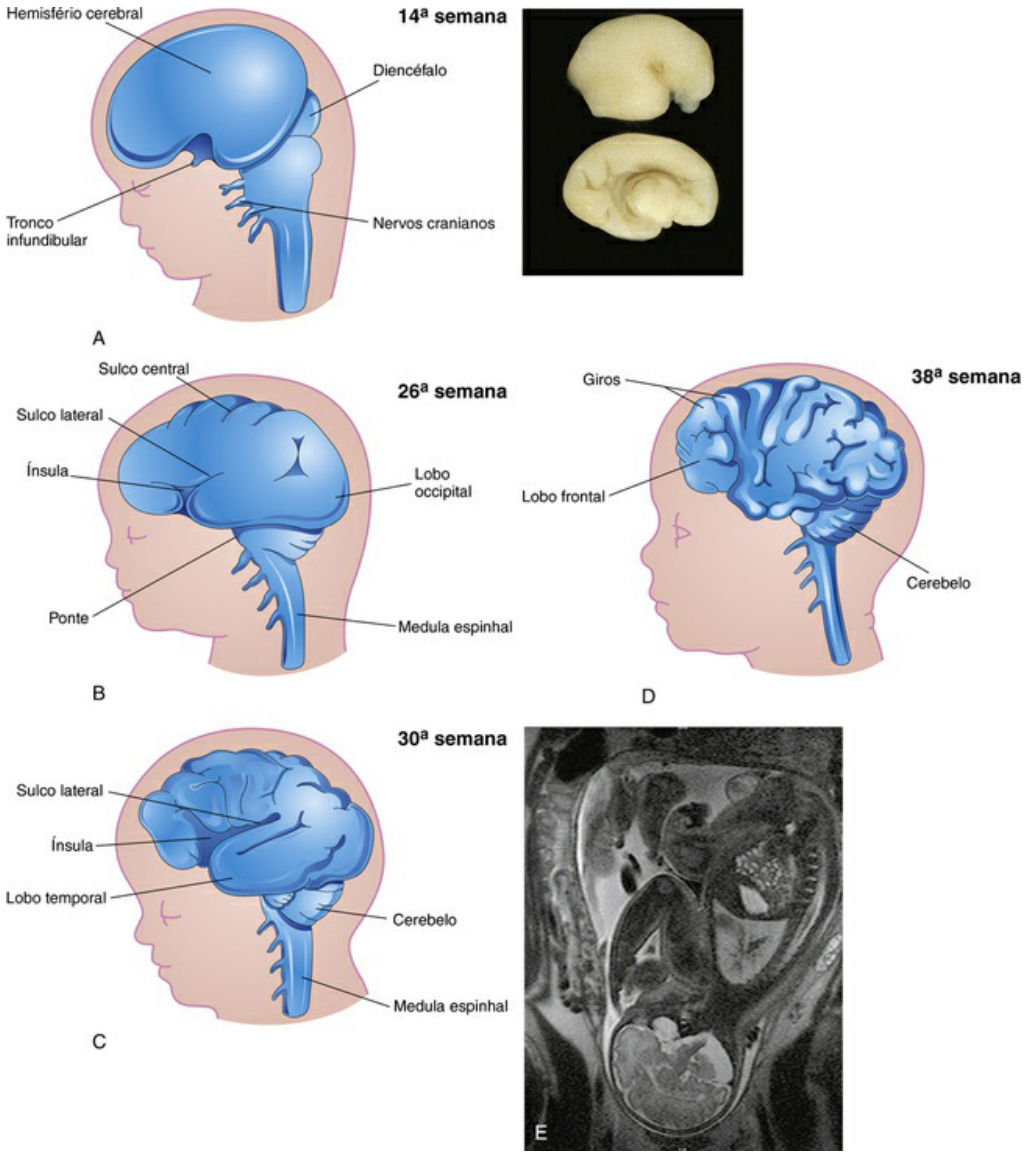


FIGURA 17-29 Esquemas das vistas laterais do hemisfério cerebral esquerdo, diencéfalo e tronco cerebral mostram estágios sucessivos no desenvolvimento dos sulcos e giros no córtex cerebral. Note o estreitamento gradual do sulco lateral e o encobrimento da ínsula, uma área do cortex cerebral que é escondida da visão superficial. A superfície dos hemisférios cerebrais se desenvolve rapidamente durante o período fetal, formando muitos giros (convoluções), que são separados por muitos sulcos. **A**, Com 14 semanas. **B**, Com 26 semanas. **C**, Com 30 semanas. **D**, Com 38 semanas. **E**, Imagem de ressonância magnética de uma mulher gestante mostra o feto maduro. Observar o encéfalo e a medula espinhal. *Inserida na direita superior*, As superfícies lateral lisa (*superior*) e medial (*inferior*) de um encéfalo fetal humano (14 semanas).

Conforme o **córtex cerebral** se diferencia, as fibras que percorrem de e para ele passam através do **corpo estriado** e o dividem em **núcleos caudado** e **lentiforme**. Essa via de fibras (**cápsula interna**) (Fig. 17-27*C*) se torna em formato de C conforme os hemisférios assumem este formato. O **núcleo caudado** se torna alongado e em formato de C, em conformidade com o contorno do ventrículo lateral (Fig. 17-28*C*). Sua cabeça em formato de pera e corpo alongado encontra-se no assoalho do corno frontal e no corpo do **ventrículo lateral**, enquanto sua cauda faz uma volta em formato de U para alcançar o assoalho do corno temporal ou inferior.

Comissuras Cerebrais

Conforme o córtex cerebral se desenvolve, grupos de fibras nervosas (comissuras) se conectam a áreas correspondentes dos **hemisférios cerebrais** umas com as outras (Fig. 17-27). A mais importante destas comissuras cruza a **lâmina terminal**, que é a extremidade rostral (anterior) do prosencéfalo (Figs. 17-26*A* e 17-27*A*). Essa lâmina se estende do teto do diencéfalo ao **quiasma óptico** (decussação ou cruzamento das fibras do nervo óptico). A lâmina terminal é a via natural de um dos hemisférios ao outro.

As primeiras comissuras a se formarem são a ***comissura anterior*** e a ***comissura hipocampal***. São pequenos feixes de fibras que filogeneticamente conectam partes mais antigas do encéfalo (Fig. 17-27*A*). A comissura anterior conecta o **bulbo olfatório** (extremidade rostral do trato olfatório) e áreas relacionadas de um hemisfério com aquelas do lado oposto. A comissura hipocampal conecta as formações hipocampais.

A maior comissura cerebral é o corpo caloso (Figs. 17-27*A* e 17-28*A*), que conecta áreas neocorticais. O corpo caloso inicialmente se situa na lâmina terminal, mas são adicionadas fibras a ele conforme o córtex aumenta, e gradualmente se estende além da lâmina terminal. O restante da **lâmina terminal** se situa entre o corpo caloso e o fórnice. Ela torna-se estirada para formar o ***septo pelúcido***, uma placa delgada de tecido cerebral que contém células nervosas e fibras.

Ao nascimento, o **corpo caloso** estende-se sobre o teto do diencéfalo. O **quiasma óptico**, que se desenvolve na parte ventral da lâmina terminal (Fig. 17-27*A*), consiste em fibras das metades medianas da retina (camada da parte de trás do globo ocular que é sensível à luz) que cruzam para se juntar ao trato óptico no lado oposto.

As paredes dos hemisférios cerebrais em desenvolvimento inicialmente mostram três zonas típicas do tubo neural: *ventricular*, *intermediária* e *marginal*; posteriormente, aparece uma quarta, a *zona subventricular*. Células da zona intermediária migram à zona marginal e dão origem às camadas corticais. A substância cinzenta está localizada perifericamente, e os axônios de seus corpos celulares passam centralmente para formar um grande volume de substância branca (**centro medular**).

Inicialmente, a superfície dos hemisférios cerebrais é lisa (Fig. 17-29*A*); entretanto, conforme o crescimento ocorre, desenvolvem-se os **sulcos** entre os giros (convoluções tortuosas) (Fig. 17-30*A*; Fig. 17-29*B* e *D*). Os giros ocorrem por movimentos do **córtex cerebral**. Os sulcos e giros permitem um aumento considerável da área de superfície do córtex cerebral sem a exigência de um aumento extenso do tamanho do neurocrânio (Fig. 17-30*B* e *C*). Conforme cada hemisfério cerebral cresce, o córtex que recobre a superfície externa do corpo estriado cresce relativamente mais devagar e logo é coberto (Fig. 17-29*D*). Esse córtex recoberto, oculto da visão na profundidade do **sulco lateral** do hemisfério cerebral (Fig. 17-30*A*), e a **ínsula** (*ilha* em latim).

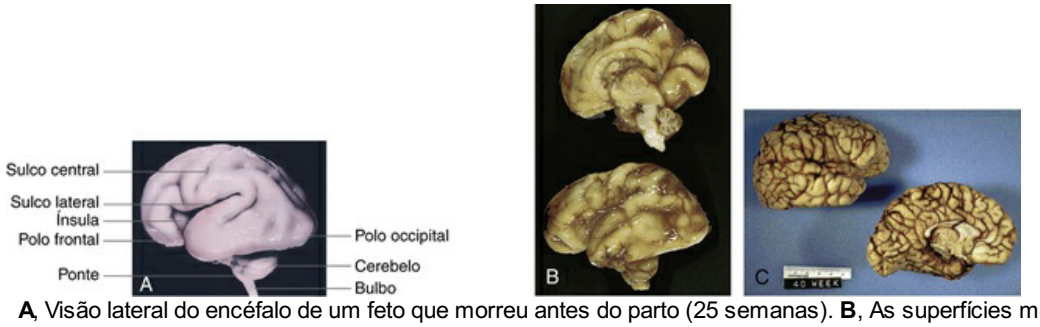


FIGURA 17-30 **A**, Visão lateral do encéfalo de um feto que morreu antes do parto (25 semanas). **B**, As superfícies medial (*superior*) e lateral (*inferior*) do encéfalo fetal (25ª semana). **C**, As superfícies lateral (*superior*) e medial (*inferior*) do encéfalo fetal na 38ª semana (indicação na foto: 40 semanas do último período menstrual normal). Conforme o encéfalo aumenta, o padrão dos giros dos hemisférios cerebrais se torna mais complexo (compare com A Fig. 17-29). (**A**, De Nishimura H, Semba R, Tanimura T, Tanaka O: Prenatal development of the human with special reference to craniofacial structures: an atlas, Bethesda, MD, 1977, U.S. Department of Health, Education, and Welfare, National Institutes of Health.)

Defeitos congênitos do encéfalo

Devido à complexidade de seu histórico embrionário, o desenvolvimento anormal do encéfalo é comum (aproximadamente 3 em cada 1.000 nascimentos). A maioria dos principais defeitos congênitos, tais como a **meroencefalia** e a **meningoencefalocele**, resulta do *fechamento defeituoso do neuroporo rostral* (um DTN) durante a quarta semana (Fig. 17-31*C*) e envolve os tecidos sobrejacentes (meninges e calvária). Os fatores que causam DTNs são genéticos, nutricionais e ambientais. Os defeitos congênitos do encéfalo podem ser causados por alterações na morfogênese ou histogênese do tecido nervoso, ou podem resultar de falhas do desenvolvimento que ocorrem em estruturas associadas (notocorda, somitos, mesênquima e crânio).

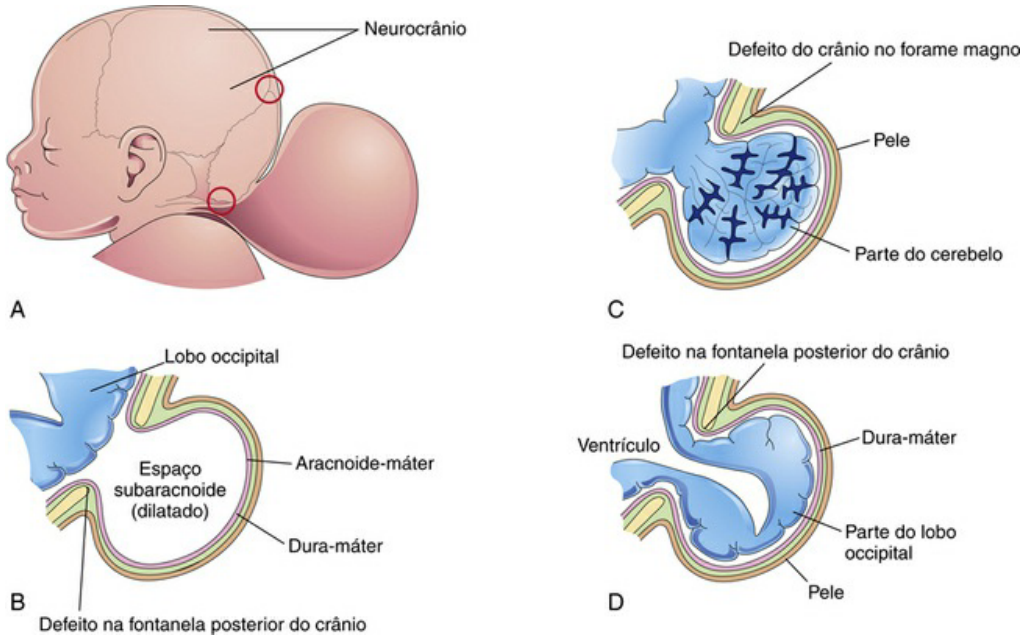


FIGURA 17-31 Desenhos ilustram a encefalocele (crânio bífido) e vários tipos de herniação do encéfalo e/ou das meninges. **A**, Cabeça de um neonato com uma grande protrusão da região occipital do crânio. O *círculo vermelho superior* indica um defeito craniano na fontanela posterior (intervalo membranoso entre os ossos do crânio). O *círculo vermelho inferior* indica um defeito craniano próximo ao forame magno. **B**, A *meningocele* consiste em uma protrusão das meninges do crânio preenchida por líquido cerebrospinal. **C**, A *meningoencefalocele* consiste em uma protrusão de parte do cerebelo que é coberta por meninges e pele. **D**, A *meningo-hidroencefalocele* consiste em uma protrusão de parte do lobo occipital que contém parte do corno posterior do ventrículo lateral.

A **histogênese anormal do córtex cerebral** pode resultar em **convulsões** (Fig. 17-32) e vários graus de **deficiência mental**. O desenvolvimento intelectual abaixo do normal pode resultar da exposição do embrião ou do feto durante o período da 8ª à 16ª semanas a vírus, como o da **rubéola,** e **altos níveis de radiação** (Tabela 20-6). **Fatores de risco pré- natal**, tais como infecção materna ou alterações da tireoide, incompatibilidade do fator Rh e algumas condições hereditárias e genéticas, causam a maioria dos casos de **paralisia cerebral**, mas os déficits motores centrais podem resultar de eventos durante o nascimento.

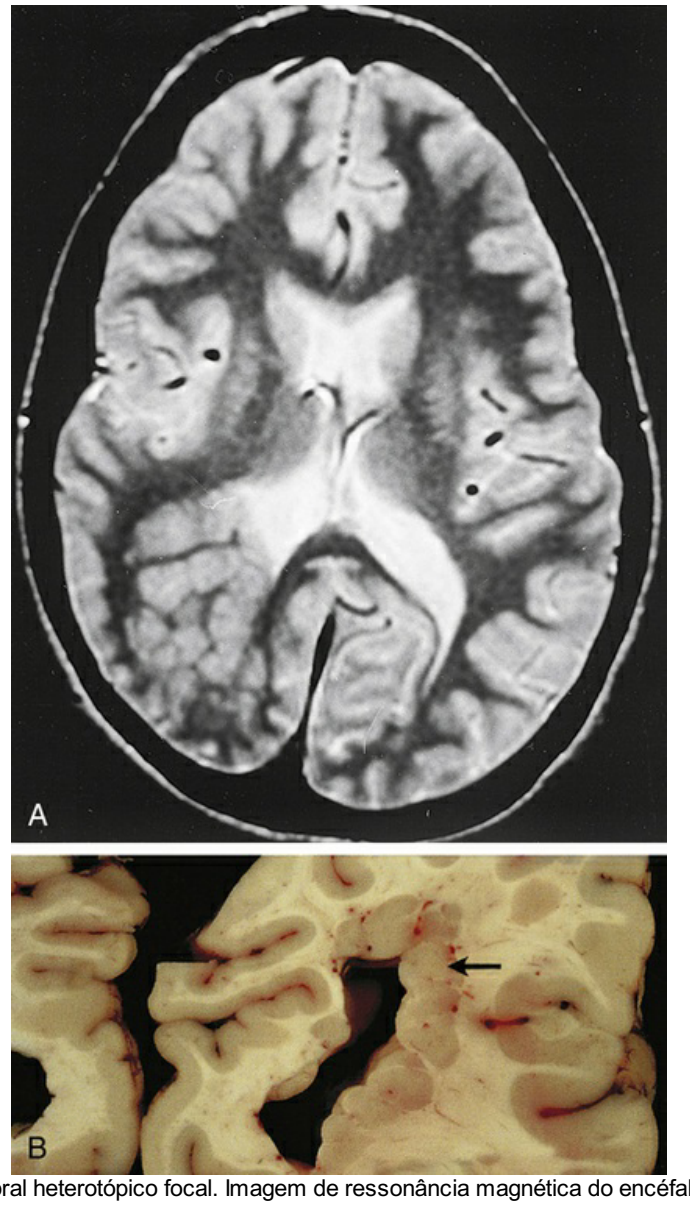


FIGURA 17-32 **A**, Córtex cerebral heterotópico focal. Imagem de ressonância magnética do encéfalo de uma mulher de 19 anos de idade com convulsões mostra o córtex focal heterotópico do lobo parietal direito, identando o ventrículo lateral direito. Note a ausência de organização do córtex na superfície do encéfalo. O córtex heterotópico é o resultado do impedimento da migração centrífuga dos neuroblastos ao longo dos processos radiais das células da glia. **B**, Secção coronal de um encéfalo adulto com uma heterotopia periventricular (*seta*) no córtex parietal. As estruturas lobuladas da substância cinzenta ao longo do ventrículo representam a falha na migração das células,porém elas não deixaram de sediferenciarem em neurônios.

Encefalocele

Encefalocele é uma herniação do conteúdo intracranial resultante de um defeito do crânio (**crânio bífido**). Encefaloceles são mais comuns na região occipital (Figs. 17-33 e 17-34; Fig. 17-31*A-D*). A hérnia pode conter meninges (**meningocele**), meninges e parte do encéfalo (**meningoencefalocele**), ou meninges, parte do encéfalo e do sistema ventricular (**meningo-hidroencefalocele**). A encefalocele ocorre em aproximadamente 1 em cada 2.000 nascimentos.

FIGURA 17-33 Um neonato com uma grande meningoencefalocele na área occipital.

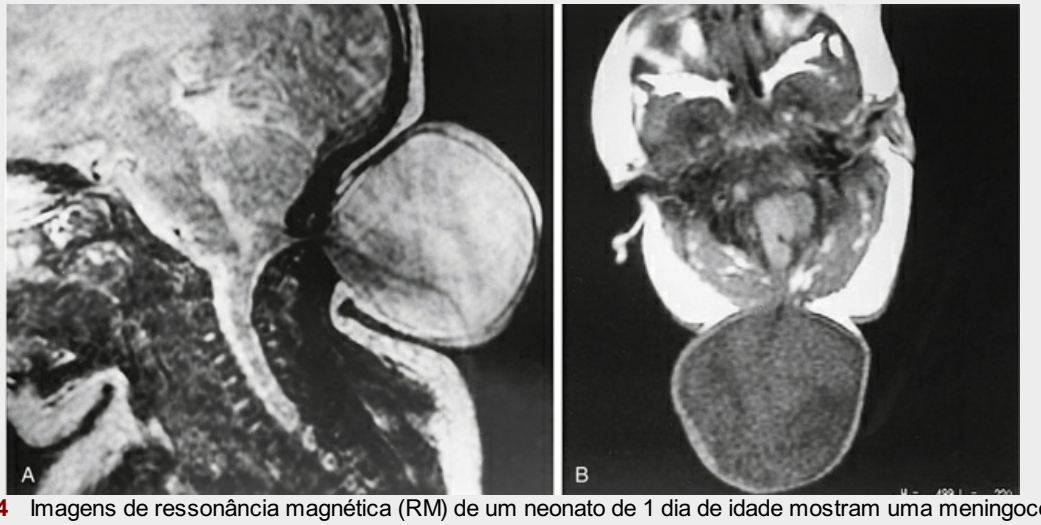


FIGURA 17-34 Imagens de ressonância magnética (RM) de um neonato de 1 dia de idade mostram uma meningocele. **A**, RM sagital obtida de modo que o líquido cerebrospinhal (LCE) apareça brilhante. A imagem está borrada por causa do movimento do neonato. **B**, Imagem axial localizada no defeito no crânio próximo ao forame magno e obtida para que o LCE apareça escuro. Compare com a Figura 17-31*C*.

Meroencefalia

Meroencefalia é um defeito grave da calvária e do encéfalo que resulta de uma *falha do fechamento do neuroporo rostral* durante a quarta semana. O prosencéfalo, o mesencéfalo e a maior parte do rombencéfalo e calvária estão ausentes (Fig. 17-35; Figs. 17-13 e 17-17). A maior parte do encéfalo do embrião está exposta ou lançada para fora do crânio (**exencefalia**). Por causa da estrutura e **vascularização** anormal (formação de novos vasos sanguíneos) do **encéfalo exencefálico embrionário**, o tecido nervoso passa por degeneração. O restante do encéfalo tem o aspecto de uma massa esponjosa e vascular consistindo em sua maior parte de estruturas do rombencéfalo.

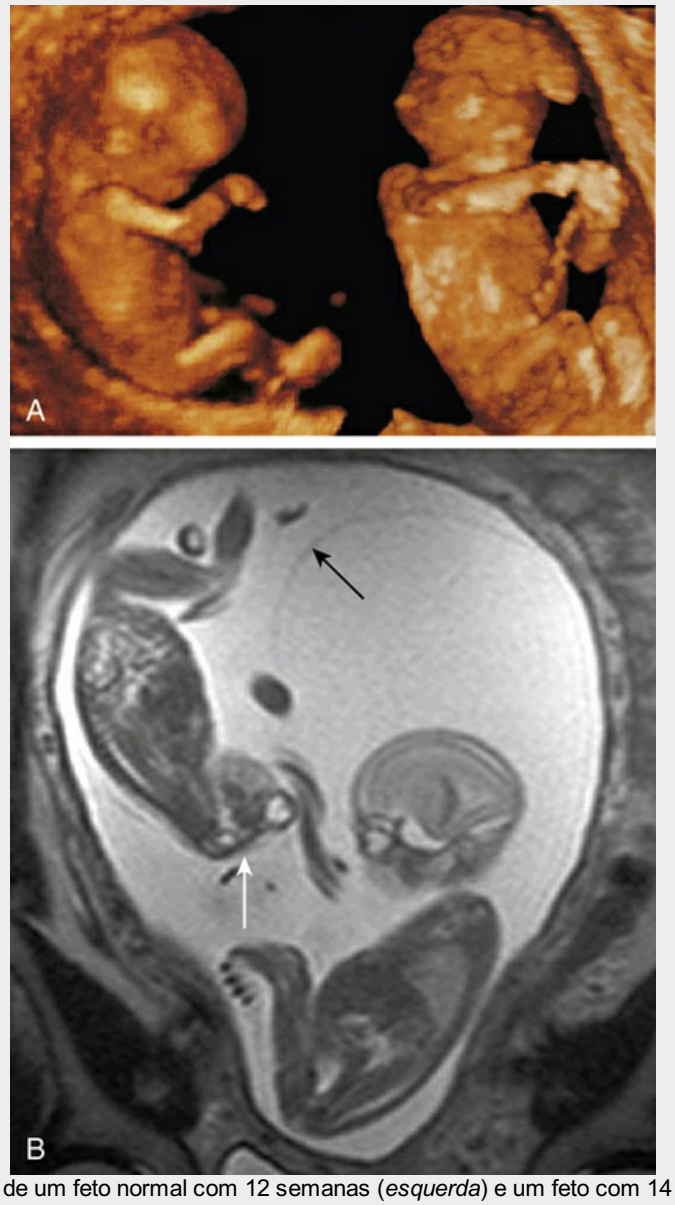


FIGURA 17-35 **A**, Sonograma de um feto normal com 12 semanas (*esquerda*) e um feto com 14 semanas com acrania e meroencefalia (*direita*). **B**, Imagem de ressonância magnética de gêmeos diamnióticos-monocoriônicos, um com meroencefalia. Note a ausência da calvária (*seta branca*) do gêmeo anormal e o âmnio do gêmeo normal (*seta preta*). (**A**, De Pooh RK, Pooh KH: Transvaginal 3D and Doppler ultrasonography of the fetal brain, *Semin Perinatol* 25:38, 2001.)

Meroencefalia é um defeito letal comum, que ocorre em pelo menos 1 em cada 1.000 nascimentos. É de 2 a 4 vezes mais comum em meninas do que meninos, e sempre está associada a **acrania** (ausência parcial ou completa do neurocrânio). Pode estar associada à **raquisquise** (falha da fusão dos arcos neurais) quando o fechamento defeituoso do tubo neural é extenso (Figs. 17-13 e 17-35). Meroencefalia é o defeito sério mais comum visto em fetos natimortos. Neonatos com esse DTN grave podem sobreviver brevemente. *A meroencefalia pode ser facilmente diagnosticada por ultrassonografia, fetoscopia por ressonância magnética (RM) e radiografia*, pois partes extensas do encéfalo e da calvária estão ausentes (Fig. 17-35).

Meroencefalia usualmente apresenta um modo de herança multifatorial (Capítulo 20, Figs. 20-1 e 20-23). Excesso de líquido amniótico (***polidrâmnio***) está frequentemente associado a meroencefalia, possivelmente porque o feto não tem o controle neural para engolir o líquido amniótico. O líquido não passa pelos intestinos para absorção e a subsequente transferência para a placenta para eliminação.

Microcefalia

Microcefalia é um distúrbio do neurodesenvolvimento. A calvária e o encéfalo são pequenos, mas a face tem tamanho normal (Fig. 17-36). Esses neonatos apresentam uma **deficiência mental** ampla porque o encéfalo é subdesenvolvido. A *microcefalia é o resultado de uma redução no crescimento do encéfalo*. A pressão inadequada do crescimento do encéfalo leva ao tamanho pequeno do **neurocrânio (ossos do crânio)**. Nos Estados Unidos, são diagnosticadas anualmente cerca de 25.000 crianças.

FIGURA 17-36 Uma criança com microcefalia mostrando a face de tamanho geralmente normal e o neurocrânio pequeno. Esse defeito está associado a deficiência mental.

Alguns casos parecem ter origem genética. Na microcefalia primária autossômica recessiva, o crescimento embrionário do encéfalo é reduzido sem afetar a sua estrutura. Exposição à grande quantidade de radiação ionizante, agentes infecciosos (p. ex., citomegalovírus, vírus da rubéola, *Toxoplasma gondii*), e certos fármacos (p. ex., uso abusivo de álcool materno) durante o período fetal são fatores que contribuem em alguns casos (Capítulo 20, Tabela 20-6).

A microcefalia pode ser detectada *in utero* por ultrassonografia realizada ao longo do período de gestação. A cabeça pequena pode resultar da sinostose prematura (união óssea) de todas as suturas cranianas (Capítulo 14, Fig. 14-12*D*); entretanto, o neurocrânio é delgado com marcações convolucionais exageradas.

Agenesia do corpo caloso

Na agenesia do corpo caloso, há uma **ausência** completa ou parcial do **corpo caloso**, que é a principal comissura neocortical dos hemisférios cerebrais (Fig. 17-37*A* e *B*). A condição pode ser assintomática, mas são comuns convulsões e deficiência mental. A agenesia do corpo caloso está associada a mais de 50 síndromes congênitas humanas.

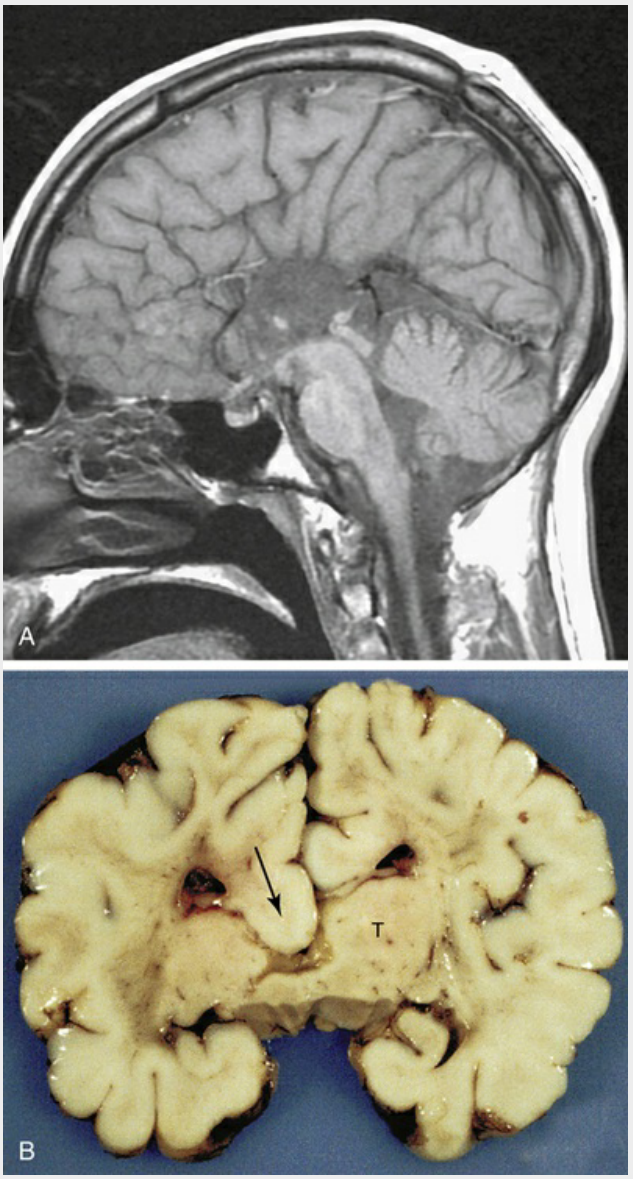


FIGURA 17-37 **A**, Imagem de ressonância magnética sagital do encéfalo de um homem de 22 anos de idade, com atividade normal. Há uma ausência completa do corpo caloso. **B**, Uma secção coronal do encéfalo de uma criança mostrando agenesia do corpo caloso, que normalmente cruzaria a linha média para conectar os dois hemisférios cerebrais. Note o tálamo (*T*) e o deslocamento para baixo do cíngulo (feixe de fibras bem demarcado) para os ventrículos laterais e terceiro ventrículo (*seta*).

Hidrocefalia

O significativo **alargamento da cabeça** resulta de um desequilíbrio entre a produção e absorção do LCE; como resultado, há um *excesso de LCE no sistema ventricular do encéfalo* (Fig. 17-38). A hidrocefalia resulta da circulação e absorção prejudicada do LCE e, em casos raros, da produção aumentada do LCE por um **adenoma do plexo corióideo** (tumor benigno). O neonato prematuro pode desenvolver hemorragia intraventricular provocando hidrocefalia pela obstrução da abertura lateral (forame de Luschka) e abertura mediana (forame de Magendie). Raramente, a circulação prejudicada do LCE resulta da **estenose aquedutal congênita** (Fig. 17-39, Fig. 17-38); o **aqueduto cerebral** é estreito ou consiste em vários canais minúsculos. Em poucos casos, a estenose resulta da transmissão de um **traço recessivo ligado ao X**, mas a maioria dos casos parece resultar de uma **infecção viral** fetal (p. ex., citomegalovírus) ou *Toxoplasma gondii* (Capítulo 20, Tabela 20-6). Sangue no **espaço subaracnoide** pode causar obliteração das cisternas ou das vilosidades aracnoides (membrana limitante, delgada).

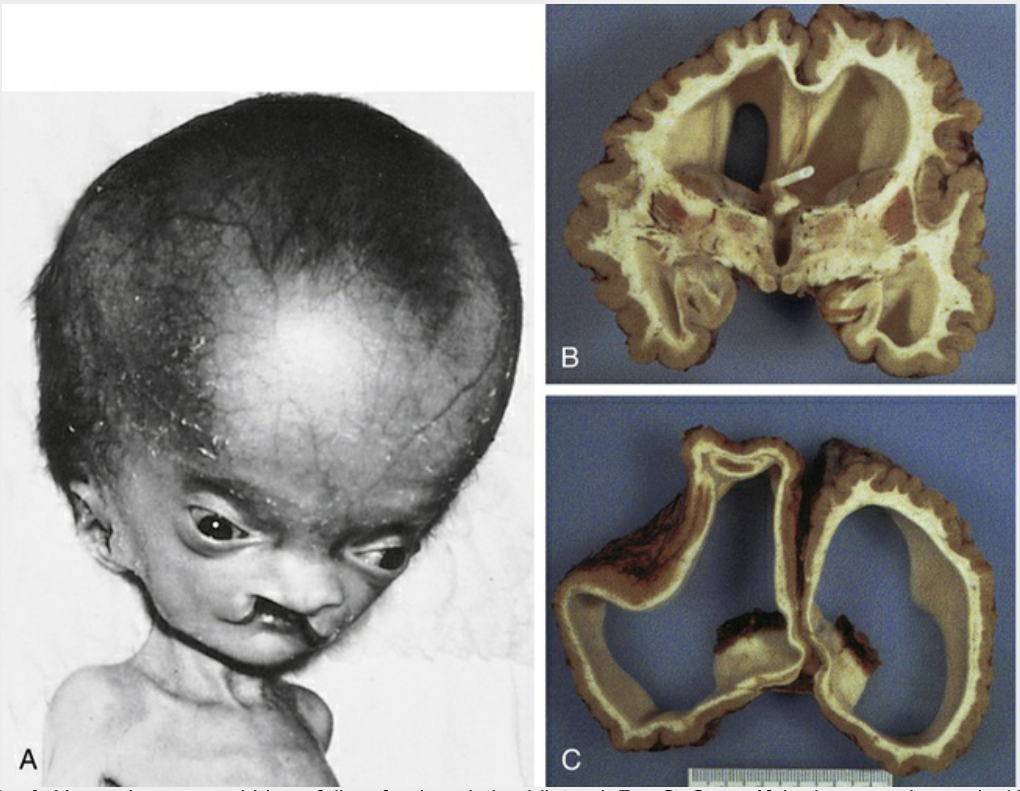


FIGURA 17-38 **A**, Uma criança com hidrocefalia e fenda palatina bilateral. **B** e **C**, O encéfalo de uma criança de 10 anos de idade que desenvolve hidrocefalia *in utero* como resultado da estenose do aqueduto. A substância branca delgada está bem mielinizada. Note que o tubo do desvio em **B**, colocado no intuito de tratar a hidrocefalia, localiza-se no corno frontal do ventrículo.

FIGURA 17-39 Estenose congênita do aqueduto cerebral. Imagem de ressonância magnética sagital mostra o ventrículo lateral e o terceiro ventrículo grandes. O líquido cerebrospinal aparece brilhante na imagem. Também há um marcante espaço vazio no aqueduto cerebral. (De Dr. Frank Gaillard, Radiopaedia.org.)

O **bloqueio da circulação do LCE** resulta na dilatação dos ventrículos proximal à obstrução, o **acúmulo de LCE** interno e a pressão nos hemisférios cerebrais (Fig. 17-39). Isso comprime o encéfalo entre o líquido ventricular e o neurocrânio. Nas crianças, a pressão interna resulta em uma taxa acelerada de expansão do encéfalo e do neurocrânio porque a maioria das suturas fibrosas não está fundida. A hidrocefalia usualmente

se refere a **hidrocefalia obstrutiva ou não comunicante**, na qual todo ou parte do sistema ventricular está aumentado. Todos os ventrículos estão aumentados se as aberturas do quarto ventrículo ou dos espaços subaracnoides estiverem bloqueados, enquanto o terceiro ventrículo e os ventrículos laterais estão dilatados quando somente o **aqueduto cerebral** está obstruído (Fig. 17-39). A **obstrução de um forame interventricular** pode produzir a dilatação de um ventrículo.

A hidrocefalia resultante da obliteração das cisternas subaracnoides ou defeitos das vilosidades aracnoides é chamada de **hidrocefalia comunicante ou não obstrutiva**. Embora a hidrocefalia possa estar associada a espinha bífida cística, o alargamento da cabeça pode não ser óbvio ao nascimento. A hidrocefalia frequentemente produz adelgaçamento dos ossos da calvária, proeminência da testa, atrofia do córtex cerebral e substância branca (Fig. 17-38*B* e *C*) e compressão dos núcleos da base e do diencéfalo.

Holoprosencefalia

Holoprosencefalia (HPS) resulta da *separação incompleta dos hemisférios cerebrais* e a maioria está associada a anormalidades faciais. Fatores genéticos e ambientais têm sido implicadosnesse defeito relativamente comum e grave (1 em cada 250 fetos e 1 em cada 15.000 neonatos) (Fig. 17-40). O **diabetes materno** e os teratógenos (p. ex., álcool) podem destruir as células embrionárias no plano mediano do disco embrionário durante a terceira semana, produzindo uma ampla variedade de defeitos congênitos resultante da **formação defeituosa do prosencéfalo.** Na holoprosencefalia alobar familiar, o prosencéfalo é pequeno, e os ventrículos laterais frequentemente se fundem para formar um ventrículo grande.

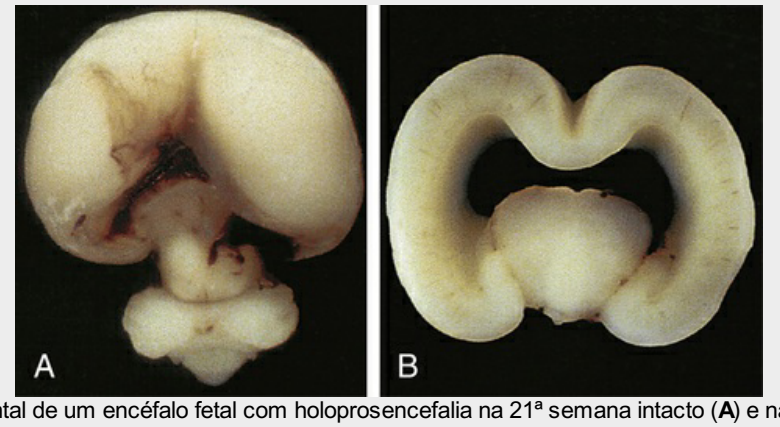


FIGURA 17-40 Vista frontal de um encéfalo fetal com holoprosencefalia na 21ª semana intacto (**A**) e na secção coronal (**B**). Este defeito resulta da falha de clivagem do prosencéfalo (tubo neural rostral) nos hemisférios cerebrais direito e esquerdo, telencéfalo e diencéfalo, e bulbos olfatórios e tratos ópticos.

Defeitos no desenvolvimento do prosencéfalo causam anomalias faciais resultantes de uma redução no tecido na proeminência frontonasal (Capítulo 9, Figs. 9-26 e 9-27). A HPS é geralmente indicada quando os olhos estão anormalmente juntos (**hipotelorismo**). *Estudos moleculares identificaram diversos genes relacionados com a holoprosencefalia, incluindo SHH.*

Hidranencefalia

A hidranencefalia é uma anomalia rara. **Os hemisférios encefálicos estão ausentes** ou representados por sacos membranosos com remanescentes do córtex encefálico dispersos sobre as membranas (Fig. 17-41). O tronco cerebral (mesencéfalo, ponte e bulbo) está relativamente intacto. Esses neonatos parecem normais ao nascimento, mas a cabeça cresce excessivamente depois do nascimento por causa do **acúmulo do LCE.** Um **desvio ventriculoperitoneal** usualmente é feito para prevenir o alargamento posterior do neurocrânio. Há falha do desenvolvimento mental, e há pouco ou nenhum desenvolvimento cognitivo. A causa dessa anomalia incomum e grave é incerta, mas evidências indicam que pode resultar de uma obstrução precoce do fluxo sanguíneo para as áreas supridas pelas artérias carótidas internas.

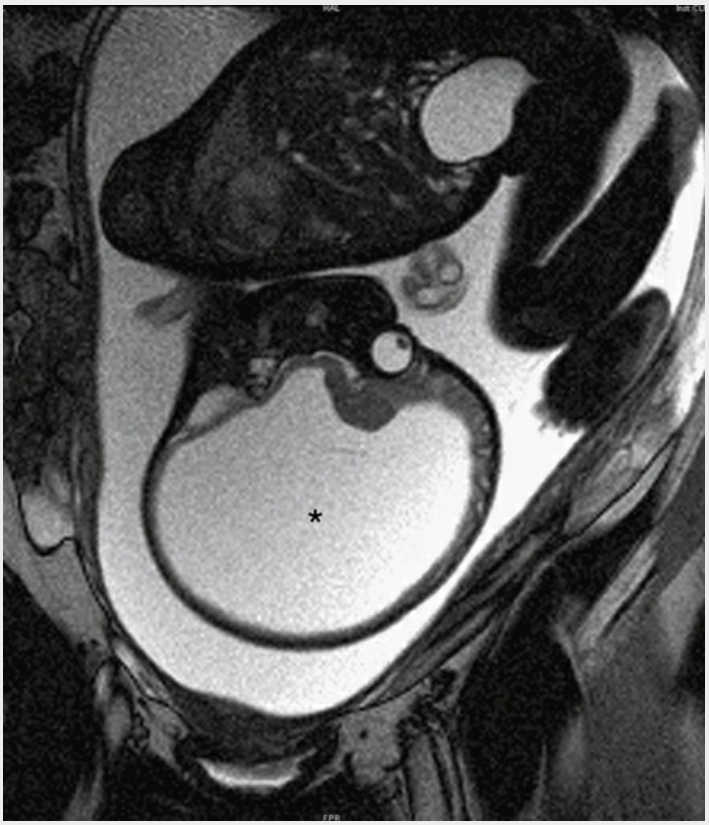


FIGURA 17-41 Imagem de ressonância magnética de um feto com hidrocefalia massiva ou hidrocefalia (*asterisco*) mostra uma acumulação excessiva de líquido cerebrospinhal. Note os hemisférios cerebrais e o cerebelo muito reduzidos e deslocados.

Malformação de chiari

A malformação de Chiari (Fig. 17-42) é um defeito estrutural do cerebelo. É caracterizada por uma projeção semelhante a língua do bulbo e deslocamento inferior da tonsila cerebral através do forame magno no canal vertebral. A fossa craniana posterior geralmente é anormalmente pequena, causando pressão no cerebelo e tronco cerebral. A condição pode levar a um tipo de hidrocefalia não comunicante que obstrui a absorção e o fluxo do LCE; como resultado, todo o sistema ventricular é distendido. A imagem de ressonância magnética agora é utilizada para diagnosticar a malformação de Chiari, e como resultado, mais casos têm sido detectados do que anteriormente.

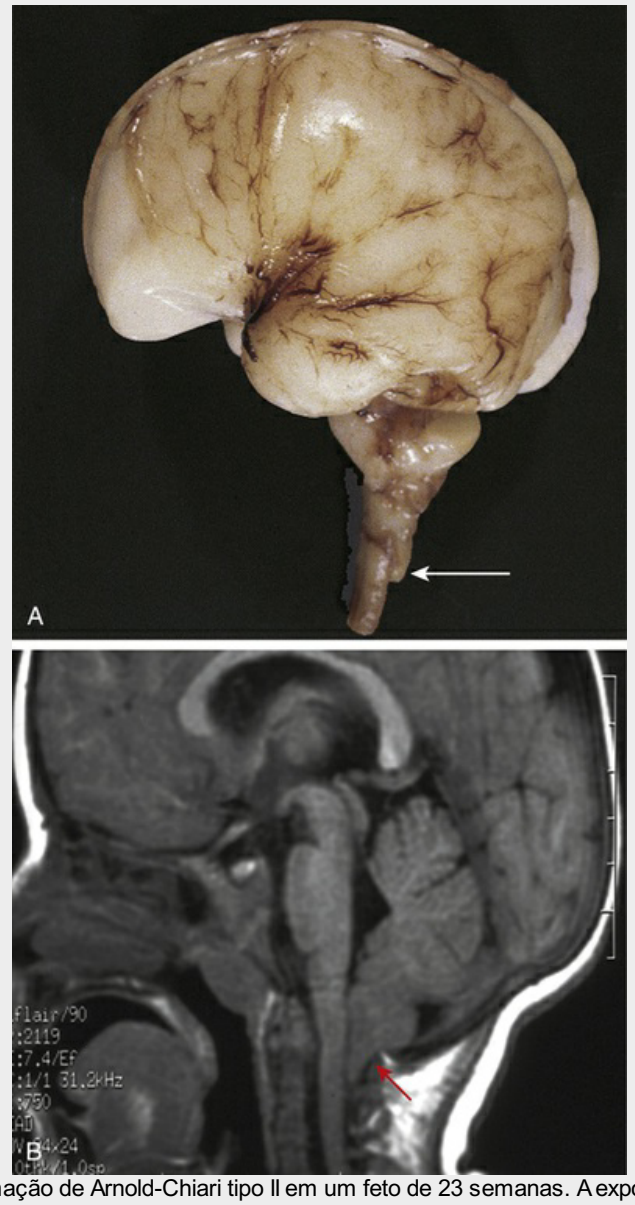


FIGURA 17-42 **A**, Uma malformação de Arnold-Chiari tipo II em um feto de 23 semanas. A exposição *in situ* do rombencéfalo revela o tecido cerebelar (*seta*) bem abaixo do forame magno. **B**, Imagem por ressonância magnética de uma criança com malformação de Arnold-Chiari tipo I. As tonsilas cerebelares se localizam inferiormente ao forame magno (*seta vermelha*).

Diversos tipos de malformações de Chiari têm sido descritos. No **tipo I**, a parte inferior do cerebelo é herniada através do forame magno. Essa é a forma mais comum. Usualmente é assintomática e detectada na adolescência. No **tipo II**, também conhecida como **malformação de Arnold-Chiari**, o tecido cerebelar e o tronco cerebral sofrem herniação através do forame magno, frequentemente acompanhado por encefalocele occipital e mielomeningocele lombar. No **tipo III**, a forma mais grave, há herniação do cerebelo e do tronco cerebral através do forame magno no canal vertebral, que apresenta consequências neurológicas sérias. No **tipo IV**, o cerebelo está ausente ou subdesenvolvido; estes neonatos não sobrevivem.

Deficiência mental

Os prejuízos na inteligência podem resultar de várias condições determinadas geneticamente (p. ex., síndrome de Down [trissomia do 21], síndrome da trissomia do 18) (Capítulo 20, Tabela 20-1). Deficiência mental também pode resultar da ação de um gene mutante ou uma anomalia cromossômica (p. ex., cromossomos 13, 17 ou 21 extras). Aberrações cromossômicas e deficiência mental serão discutidas posteriormente (Capítulo 20, Figs. 20-1 e 20-2). Aproximadamente 25% dos casos possuem uma causa demonstrável.

O uso abusivo materno de álcool é uma causa identificável comum de deficiência mental. Da 8ª à 16ª semanas do desenvolvimento também é um período de maior sensibilidade para o dano encefálico fetal resultante de **altas doses de radiação**. Ao final da 16ª semana, a maior parte da proliferação neuronal e da migração celular para o córtex cerebral está completa.

A depleção celular em um grau suficiente no córtex cerebral resulta em deficiência mental grave. Doenças do metabolismo de proteínas, carboidratos ou de gorduras também podem causar deficiência mental. **Infecções maternas e fetais** (p. ex., sífilis, vírus da rubéola, toxoplasmose, citomegalovírus) e **hipotireoidismo congênito** comumente são associados a deficiência mental. *O desenvolvimento da deficiência mental* ao longo do crescimento pós-natal pode resultar de lesões ao nascimento, agentes tóxicos (p. ex., chumbo), trauma cerebral por lesões na cabeça e intoxicação.

Desenvolvimento do sistema nervoso periférico

O sistema nervoso periférico (SNP) consiste em nervos cranianos, espinhais e viscerais, e os gânglios cranianos, espinais e autonômicos. O SNP se desenvolve de várias fontes, mas principalmente da crista neural. Todas as células sensoriais (somáticas e viscerais) do SNP são derivadas das **células da crista neural**. Os corpos celulares dessas células sensoriais estão localizados fora do SNC.

Com exceção das células no gânglio espiral da cóclea e o gânglio vestibular do NC VIII (nervo vestibulococlear), todas as células sensoriais periféricas são bipolares inicialmente. Posteriormente, os dois processos se unem para formar um único processo com componentes periféricos e centrais, resultando em um tipo de neurônio unipolar (Fig. 17-9*D*). O processo periférico acaba em uma terminação sensorial, enquanto o processo central entra na medula espinhal ou no encéfalo (Fig. 17-8). As células sensoriais nos gânglios do NC VIII permanecem bipolares.

O corpo celular de cada neurônio aferente está intimamente revestido por uma cápsula de células de Schwann modificadas (**células satélites**) (Fig. 17-8), que são derivadas de células da crista neural. Essa cápsula é contínua com o **neurilema** (bainha de Schwann) que circunda os axônios dos neurônios aferentes. Externamente às células satélites está a camada de tecido conjuntivo, que é contínua com o endoneuro das fibras nervosas. Esse tecido conjuntivo e o endoneuro são derivados do mesênquima.

Células da crista neural no encéfalo em desenvolvimento migram para formar os gânglios sensoriais somente em relação aos nervos trigêmeo (NC V), facial (NC VII), vestibulococlear (NC IX), glossofaríngeo (NC IX) e vago (NC X). As células da crista neural também se diferenciam dos **neurônios multipolares dos gânglios autonômicos** (Fig. 17-8), incluindo os gânglios dos troncos simpáticos que se localizam lateralmente aos corpos vertebrais; gânglios colaterais (pré-vertebrais) nos plexos do tórax e do abdome (p. ex., **plexos cardíaco, celíaco e mesentérico**); e gânglios parassimpáticos (terminais) nas/ou próximos às vísceras (p. ex., plexo submucoso ou Meissner).

As células dos paragânglios (**células cromafins**) também são derivadas da crista neural. O termo ***paragânglios*** inclui diversos grupos de células amplamente disseminadas, que são similares de muitas formas às células medulares da glândula suprarrenal. Os grupos de células em grande parte se localizam no retroperitônio, frequentemente em associação com os gânglios simpáticos. Os corpos carótido e aórtico também apresentam pequenas ilhotas de células cromafins a eles associados. Esses grupos de células amplamente disseminados constituem o **sistema cromafim**. As células da crista neural também originam os **melanoblastos** (precursores dos melanócitos) e células da medula da glândula suprarrenal.

Nervos Espinhais

Fibras dos nervos motores originadas da medula espinhal começam a aparecer no final da quarta semana (Figs. 17-4; 17-7 e 17-8). As fibras nervosas surgem das células nas **placas basais da medula espinhal em desenvolvimento** e emergem como uma série contínua de filamentos radiculares ao longo de sua superfície ventrolateral. As fibras destinadas a um grupo particular de músculos em desenvolvimento se arranjam em um feixe, formando uma **raiz nervosa ventral**. As fibras nervosas da **raiz nervosa dorsal** são formadas das células da crista neural que migram para o aspecto dorsolateral da medula espinhal, na qual se diferenciam nas células dos **gânglios espinhais** (Figs. 17-8 e 17-9).

Os processos centrais dos **neurônios dos gânglios espinais** formam um feixe único que cresce em direção à medula espinhal em oposição ao ápice do corno dorsal da substância cinzenta (Fig. 17-5*B* e *C*). Os processos distais das células dos gânglios espinhais crescem em direção à raiz nervosa ventral, e finalmente se unem a ele para formar um nervo espinhal.

Imediatamente após ser formado, um nervo espinhal misto se divide nos *ramos* dorsais e ventrais primários. O **ramo primário dorsal**, a divisão menor, inerva a musculatura axial dorsal (Capítulo 15, Fig. 15-1), vértebras,

articulações intervertebrais posteriores e parte da pele das costas. O **ramo primário ventral,** a divisão principal de cada nervo espinhal, contribui para a inervação dos membros e das regiões ventrolaterais da parede corporal. Os **plexos nervosos principais** (cervical, braquial e lombossacral) são formados pelos ramos primários ventrais.

Conforme os **brotos dos membros** se desenvolvem, os nervos dos segmentos da medula espinhal na altura do broto se alongam e crescem em direção ao membro. As fibras nervosas são distribuídas aos seus músculos, que se diferenciam das células miogênicas originadas dos somitos (Capítulo 15, Fig. 15-1).

A pele dos membros em desenvolvimento também é inervada em um padrão segmentar. No início do desenvolvimento, os **ramos primários ventrais** sucessivos são unidos por alças de conexão de fibras nervosas, especialmente aquelas que suprem os membros (p. ex., **plexo braquial**). A divisão dorsal dos troncos desses plexos inerva os músculos extensores e a superfície extensora dos membros. As divisões ventrais do tronco inervam os músculos flexores e a superfície flexora. Os dermátomos e a inervação cutânea dos membros foram descritas anteriormente (Capítulo 16, Fig. 16-10).

Nervos Cranianos

Doze pares de nervos cranianos se formam durante a quinta e a sexta semanas. São classificados em três grupos, de acordo com sua origem embrionária.

Nervos Cranianos Somáticos Eferentes

Os nervos troclear (NC IV), abducente (NC VI), hipoglosso (NCXII) e grande parte do oculomotor (NC III) são homólogos com as raízes ventrais dos nervos espinais (Fig. 17-43). As células de origem desses nervos estão localizadas na *coluna eferente somática*, que é derivada das placas basais do **tronco encefálico**. Seus axônios estão distribuídos aos músculos derivados dos **miótomos da cabeça** (pré-óptico e occipital) (Capítulo 15, Fig. 15-4).

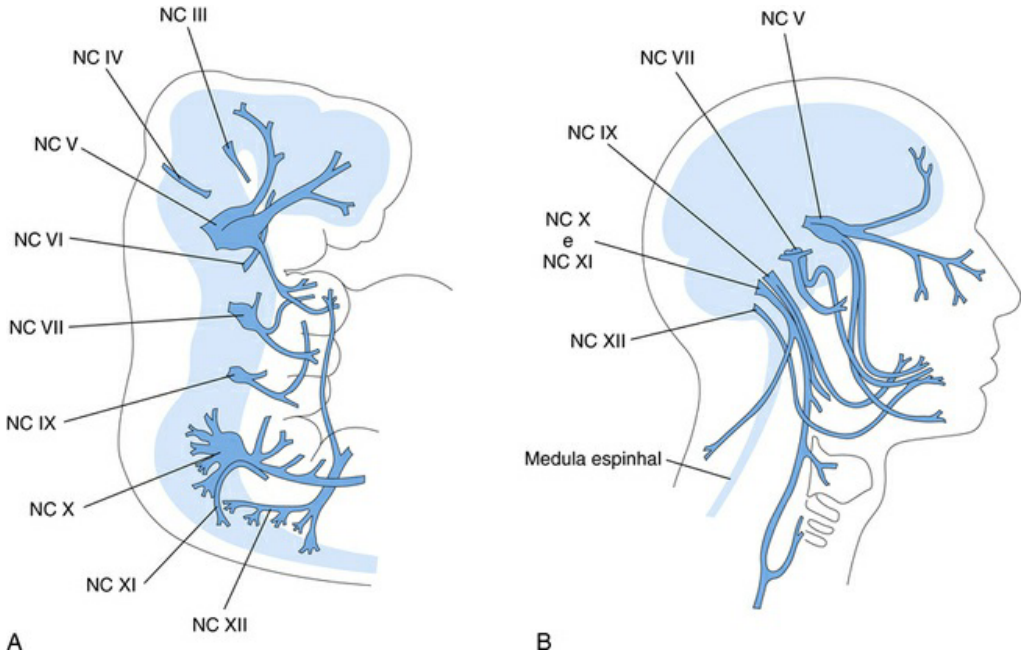


FIGURA 17-43 **A**, Desenho esquemático de um embrião de 5 semanas mostra a distribuição da maioria dos nervos cranianos, especialmente aqueles que inervam os arcos faríngeos. **B**, Desenho esquemático de cabeça e pescoço em um adulto mostra a distribuição geral da maioria dos nervos cranianos.

O **nervo hipoglosso** (NC XII) **se assemelha a um nervo espinhal** mais do que os outros nervos cranianos somáticos eferentes. O NC XII se desenvolve pela fusão das fibras da raiz ventral de três ou quatro nervos occipitais (Fig. 17-43*A*). Estão ausentes as raízes sensoriais, que correspondem às raízes dorsais dos nervos espinais. As **fibras motoras somáticas** se originam do **núcleo do nervo hipoglosso**, consistindo em células motoras que se assemelham àquelas do corno ventral da medula espinhal. Essas fibras deixam a parede ventrolateral do bulbo em diversos grupos, as raízes do nervo hipoglosso, que convergem para formar o tronco comum do NC XII (Fig. 17-43*B*). Eles crescem rostralmente e finalmente inervam os músculos da língua, que

acredita-se serem derivados dos miótomos occipitais (Capítulo 15, Fig. 15-4). Com o desenvolvimento do pescoço, o nervo hipoglosso começa a se localizar em um nível progressivamente mais alto.

O **nervo abducente** (NC VI) se origina das células nervosas da placa basal do mesencéfalo. Ele passa pela sua superfície anterior para a posterior dos três miótomos pré- ópticos dos quais se acredita que o músculo reto lateral do olho se origina.

O **nervo troclear** (NC IV) se origina das células nervosas da coluna eferente somática na parte posterior do mesencéfalo. Embora seja um nervo motor, surge do tronco encefálico dorsalmente e passa ventralmente para suprir o músculo oblíquo superior do olho.

O **nervo oculomotor** (NC III) supre a maior parte dos músculos do olho, incluindo os músculos reto superior, inferior, medial e oblíquo inferior. São derivados dos primeiros miótomos pré-ópticos.

Nervos dos Arcos Faríngeos

Os **NC V, VII, IX e X** inervam os arcos faríngeos embrionários. As estruturas que se desenvolvem destes arcos são, portanto, inervadas por estes nervos cranianos (Fig. 17-43*A* e Cap. 9, Tabela 9-1).

O nervo trigêmeo (NC V) é o nervo do primeiro arco, mas tem uma divisão oftálmica que não é um componente do arco faríngeo. O *NC V é, sobretudo, sensorial e é o principal nervo sensorial da cabeça*. O **gânglio trigeminal** maior se localiza abaixo da extremidade rostral da ponte, e suas células são derivadas da parte mais anterior da crista neural. Os processos centrais das células nesse gânglio formam uma grande raiz sensorial do NC V, que entra na porção lateral da ponte. Os processos periféricos das células nesse gânglio se separam em três grandes divisões (nervos oftálmico, maxilar e mandibular). Suas fibras sensoriais inervam a pele da face e o revestimento da boca e do nariz (Capítulo 9, Fig. 9-6).

As **fibras motoras do NC V** se originam de células da parte mais anterior da coluna eferente visceral especial no metencéfalo. O **núcleo motor do NC V** se localiza no nível médio da ponte. As fibras deixam a ponte no local de entrada das fibras sensoriais e passam para os **músculos da mastigação** e outros músculos que se desenvolvem na **proeminência mandibular** do primeiro arco faríngeo (Capítulo 9, Tabela 9-1). O núcleo mesencefálico do NC V se diferencia de células do mesencéfalo que se estendem rostralmente a partir do metencéfalo.

O **nervo facial** (NC VII) é o nervo do segundo arco faríngeo. Consiste principalmente em fibras motoras que se originam majoritariamente de um grupo nuclear na coluna eferente visceral especial, na parte caudal da ponte. Essas fibras são distribuídas para os **músculos da expressão facial** e a outros músculos que se desenvolvem no mesênquima do segundo arco (Capítulo 9, Tabela 9-1). O menor componente eferente visceral geral do NC VII termina nos gânglios autonômicos periféricos da cabeça. As fibras sensoriais do NC VII surgem de células do **gânglio geniculado**. Os processos centrais dessas células entram na ponte, e os processos periféricos passam para o nervo petroso superficial maior e, através do **nervo corda do tímpano**, aos corpúsculos gustativos nos dois terços anteriores da língua.

O **nervo glossofaríngeo** (NC IX) é o nervo do terceiro arco faríngeo. Suas fibras motoras se originam da coluna eferente visceral especial e, em menor grau, da coluna eferente visceral geral da parte anterior do mielencéfalo. O NC IX se forma de diversos filamentos radiculares que se originam do bulbo quase caudal à orelha interna em desenvolvimento. Todas as fibras da coluna eferente visceral especial são distribuídas ao **músculo estilofaríngeo**, que é derivado do mesênquima do terceiro arco (Capítulo 9, Tabela 9-1). As fibras eferentes gerais são distribuídas para o **gânglio óptico**, do qual as fibras pós-ganglionares passam às **glândulas parótida e lingual posterior**. As fibras sensoriais do NC IX são distribuídas como fibra aferente sensorial geral e visceral especial (fibras gustativas) à parte posterior da língua.

O **nervo vago** (NC X) é formado pela fusão de nervos do quarto e do sexto arcos faríngeos (Capítulo 9, Tabela 9-1). Ele possui grandes componentes viscerais eferentes e viscerais aferentes que estão distribuídos para o coração, intestino anterior e seus derivados, e uma grande parte do intestino médio. O nervo do quarto arco se torna o **nervo laríngeo superior**, que supre o músculo cricotireóideo e os músculos constritores da faringe. O nervo do sexto arco se torna o nervo laríngeo recorrente, que supre vários **músculos laríngeos**.

O **nervo acessório espinhal** (NC XI) emerge como uma série de filamentos radiculares dos segmentos cervicais craniais cinco e seis da medula espinhal (Fig. 17-43). As fibras da raiz cranial tradicional agora são consideradas como parte do NC X. As fibras do NC X suprem os músculos esternocleidomastóideo e trapézio.

Nervos Sensoriais Especiais

O **nervo olfatório** (NC I) surge do órgão olfatório. Os neurônios receptores olfatórios se diferenciam de células no epitélio de revestimento do saco nasal primordial. Os processos centrais dos **neurônios olfatórios bipolares** são recolhidos em feixes para formar aproximadamente 20 **nervos olfatórios** ao redor dos quais a placa cribriforme do osso etmoide se desenvolve. Essas fibras nervosas amielínicas terminam no **bulbo olfatório**.

O **nervo óptico** (NCII) é formado por mais de um milhão de fibras nervosas que se desenvolvem no encéfalo de neuroblastos da retina primordial. Pelo fato de a retina se desenvolver de uma parede evaginada do prosencéfalo, o nervo óptico representa um trato de fibras do encéfalo.

O **nervo vestibulococlear** (NC VIII) consiste em dois tipos de fibras sensoriais em dois feixes; estas fibras são conhecidas como os *nervos vestibular* e *coclear*. O **nervo vestibular** se origina nos ductos semicirculares, e o **nervo coclear** procede do ducto coclear, no qual se desenvolve o **órgão espiral** (de Corti). Os neurônios bipolares do nervo vestibular têm seus corpos celulares no **gânglio vestibular**. Os processos centrais dessas células terminam no **núcleo vestibular** no assoalho do quarto ventrículo. Os neurônios bipolares do nervo coclear têm seus corpos celulares no **gânglio espiral**. Os processos centrais destas células terminam nos núcleos coclear dorsal e ventral do bulbo.

Desenvolvimento do sistema nervoso autônomo

Funcionalmente, o sistema nervoso autônomo (**SNA**) pode ser dividido em simpático (toracolombar) e parassimpático (craniossacral).

Sistema Nervoso Simpático

Durante a quinta semana, as **células da crista neural** na região torácica migram ao longo de cada lado da medula espinhal, na qual formam massas celulares pareadas (gânglios) dorsolaterais à aorta (Fig. 17-8). Todos estes **gânglios simpáticos** segmentalmente organizados estão conectados a uma cadeia bilateral pelas fibras nervosas longitudinais. Esses cordões ganglionares (**troncos simpáticos**) estão localizados em cada lado dos corpos vertebrais. Algumas células da crista neural migram ventralmente à aorta e formam neurônios nos **gânglios pré-aórticos**, tais como os *gânglios celíaco* e *mesentérico* (Fig. 17-8). Outras células da crista neural migram à área do coração, pulmões e trato gastrointestinal, nos quais formam gânglios terminais dos **plexos simpáticos dos órgãos**, localizados próximos ou dentro desses órgãos.

Após os troncos simpáticos serem formados, axônios dos neurônios simpáticos, que estão localizados na **coluna celular intermediolateral** (corno lateral) dos segmentos toracolombares da medula espinhal, passam através da raiz ventral do nervo espinhal de um **ramo comunicante branco** (ramo comunicante) para um gânglio paravertebral (Fig. 17-8). Aqui eles podem realizar sinapse com neurônios ou ascender ou descender no tronco simpático para fazer sinapses em outros níveis. Outras fibras pré- sinápticas passam através dos **gânglios paravertebrais** sem fazer sinapse, formando os nervos esplâncnicos para as vísceras. As fibras pós-sinápticas cursam através de **ramos comunicantes cinzas** (ramos comunicantes cinzentos), passando de um gânglio simpático para um nervo espinhal; os troncos simpáticos são compostos por fibras ascendentes e descendentes. *A sinalização pela BMP regula o desenvolvimento do sistema simpático através das vias SMAD4.*

Sistema Nervoso Parassimpático

As **fibras parassimpáticas pré-sinápticas** surgem dos neurônios no tronco encefálico e na região sacral da medula espinhal. As fibras do tronco encefálico saem através dos nervos oculomotor (NC III), facial (NC VII), glossofaríngeo (NC IX) e vago (NC X). Os **neurônios pós-sinápticos** estão localizados nos gânglios periféricos ou plexos próximos, ou dentro das estruturas inervadas (p. ex., pupila do olho, glândulas salivares).

Resumo do sistema nervoso

- O sistema nervoso central (**SNC**) se desenvolve de um espessamento dorsal do ectoderma (**placa neural**), que aparece por volta da metade da terceira semana. A **placa neural** é induzida pela notocorda subjacente e pelo mesênquima paraxial.
- A placa neural se curva para formar o **sulco neural**, que possui pregas neurais de cada lado. Quando as **pregas neurais** começam a se fundir para formar o início do tubo neural durante a quarta semana, algumas

células neuroectodérmicas não são inclusas nele, mas permanecem entre o tubo neural e oectoderma de superfície, a **crista neural**. Conforme as pregas neurais se fundem para formar o **tubo neural**, suas extremidades estão abertas. As aberturas nas extremidades de cada lado, os **neuroporos rostral** e **caudal,** comunicam-se com a cavidade amniótica adjacente. O fechamento do neuroporo rostral ocorre no 25° dia, e do neuroporo caudal fecha 2 dias depois.

- *A extremidade cranial do tubo neural forma o encéfalo*, que é o primórdio do prosencéfalo, do mesencéfalo e do rombencéfalo. O **prosencéfalo** origina os **hemisférios cerebrais** e o **diencéfalo**. O **mesencéfalo** se torna o mesencéfalo adulto, e o **rombencéfalo** origina a **ponte**, o **cerebelo** e **o bulbo**. O remanescente do tubo neural forma a medula espinhal.
- O **canal neural**, que é a luz do tubo neural, torna-se o **ventrículo do encéfalo** e o **canal central do bulbo e da medula metabólicos, uso.** As paredes do tubo neural se espessam pela proliferação das células neuroepiteliais. Essas células originam todas os neurônios e as **células macrogliais** no SNC. A microglia se diferencia das células mesenquimais que entram no SNC com os vasos sanguíneos.
- A **hipófise** se desenvolve de duas partes completamente diferentes (Tabela 17-1): um *crescimento superior do ectoderma do estomodeu*, o **divertículo hipofisário** que forma a **adeno-hipófise**, e um *crescimento inferior do ectoderma* do diencéfalo, o **divertículo neuro-hipofisário** que forma a **neuro-hipófise**.
- Células nos gânglios cranianos, espinhais e autonômicos são derivadas das **células da crista neural**, que se originam na crista neural. As **células de Schwann**, que fazem a mielinização dos axônios externos à medula metabólicos,uso, também se originam das células da crista neural. De modo similar, a maior parte do SNA e todo tecido cromafim, desenvolvem-se das células da crista neural.
- **Defeitos congênitos do SNC** são comuns (aproximadamente 3 a cada 1.000 nascimentos). **Defeitos do tubo neural (DTNs)** no fechamento do tubo neural perfazem a maioria dos defeitos graves (p. ex., espinha bífida cística). Alguns defeitos congênitos são causados por fatores genéticos (p. ex., anormalidades numéricas cromossômicas, como a trissomia do 21 [síndrome de Down]). Outras resultam de **fatores ambientais** como agentes infecciosos, drogas e doença metabólica. Outros defeitos do SNC são causados por uma combinação de fatores genéticos e ambientais (**herança multifatorial**).
- **Grandes defeitos congênitos** (p. ex., **meroencefalia**) são incompatíveis com a vida. Defeitos congênitos graves (p. ex., espinha bífida com meningomielocele) causam incapacidade funcional (p. ex., paralisia muscular dos membros inferiores).
- Os dois tipos principais de **hidrocefalia** são a **hidrocefalia obstrutiva ou não comunicante** (bloqueio do fluxo do LCE no sistema ventricular) e **hidrocefalia não obstrutiva ou comunicante** (bloqueio do fluxo do LCE no espaço subaracnoide). Na maioria dos casos, *a hidrocefalia congênita está associada a espinha bífida com meningomielocele*.
- **Deficiência mental** pode resultar de anormalidades cromossômicas que ocorrem durante a gametogênese, distúrbios metabólicos, uso abusivo materno de álcool, ou infecções ocorridas na vida pré-natal.

Problemas de orientação clínica

Caso 17-1

Uma mulher grávida desenvolveu polidrâmnio agudo. Após um exame de ultrassom, o radiologista relatou que o feto tem acrania e meroencefalia.

- Quão precocemente a meroencefalia pode ser detectada pelo exame de ultrassonografia?
- Por que o polidrâmnio é associado a meroencefalia?
- Quais outras técnicas podem confirmar o diagnóstico de meroencefalia?

Caso 17-2

Um neonato masculino tem uma grande meningomielocele lombar, que estava coberta com um saco membranoso delgado. Nos primeiros dias, o saco ulcerou e começou a drenar. Foi detectado um déficit neurológico marcante inferior ao nível do saco.

- Qual é a base embriológica deste defeito?
- Qual é a base do déficit neurológico?

- Quais as estruturas que provavelmente foram afetadas?

Caso 17-3

Uma imagem de RM de uma criança com cabeça alargada mostrou dilatação do terceiro ventrículo e dos ventrículos laterais.

- Como é chamada esta condição?
- Onde mais provavelmente está localizado o bloqueio para produzir a dilatação ventricular?
- Esta condição é usualmente reconhecível antes do nascimento?
- Como esta condição pode ser cirurgicamente tratada?

Caso 17-4

Um neonato tem uma cabeça anormalmente pequena

- Qual condição é usualmente associada a uma cabeça anormalmente pequena?
- O crescimento do crânio depende do crescimento do encéfalo?
- Quais fatores ambientais causam microencefalia?

Caso 17-5

Um radiologista relatou que os ventrículos encefálicos de uma criança estavam posteriormente dilatados e que os ventrículos laterais estavam amplamente separados pela dilatação do terceiro ventrículo. Foi diagnosticada a agenesia do corpo caloso.

- Qual o sintoma comum associado à agenesia do corpo caloso?
- Alguns pacientes são assintomáticos?
- Qual é a base da dilatação do terceiro ventrículo?

A discussão destes problemas é apresentada no Apêndice, na parte final desse livro.

Bibliografia e leitura sugerida

Amron, D., Walsh, C. A. Genetic malformations of the human frontal lobe. *Epilepsia*. 2010; 51(Suppl 1):13.

Barros, C. S., Nguyen, T., Spencer, K. S., et al. Beta1 integrins are required for normal CNS myelination and promote AKT-dependent myelin outgrowth. *Development*. 2009; 136:2717.

Bekiesinska-Figatowska, M., Herman-Sucharska, I., Romaniuk-Doroszewska, A., et al. Brain development of the human fetus in magnetic resonance imaging. *Med Wieku Rozwoj*. 2010; 14:5.

Bell, J. E. The pathology of central nervous system defects in human fetuses of different gestational ages. In: Persaud, T.V.N., eds. *Advances in the study of birth defects: central nervous system and craniofacial malformations*, vol 7. New York: Alan R Liss; 1982.

Biencowe, H., Cousens, S., Modell, B., et al. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol*. 2010; 39(Suppl 1):i110.

Cau, E., Blader, P. Notch activity in the nervous system: to switch or not switch. *Neural Dev*. 2009; 4:36.

Copp, A. J., Greene, N. D. Genetics and development of neural tube defects. *J Pathol*. 2010; 220:217.

Cordero, A., Mulinare, J., Berry, R. J., et al. CDC grand rounds: additional opportunities to prevent neural tube defects with folic acid fortification. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010; 59:980.

Davis, S. W., Castinetti, F., Carvalho, L. R., et al. Molecular mechanisms of pituitary organogenesis: in search of novel regulatory genes. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 323:4.

De Wals, P., Tairou, F., Van Allen, M. I., et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med*. 2007; 357:135.

Diaz, A. L., Gleeson, J. G. The molecular and genetic mechanisms of neocortex development. *Clin Perinatol*. 2009; 36:503.

Evans, O. B., Hutchins, J. B. Development of the nervous system. In Haines D.E., ed.: *Fundamental neuroscience*, ed 3, New York: Churchill Livingstone, 2006.

Gressens, P., Hüppi, P. S. Normal and abnormal brain development. In Martin R.J., Fanaroff A.A., Walsh M.C., eds.: *Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant*, ed 8, Philadelphia: Mosby, 2006.

Guillemont, F., Molnar, Z., Tarabykin, V., et al. Molecular mechanisms of cortical differentiation. *Eur J Neurosci*. 2006; 23:857.

Haines, D. E. *Neuroanatomy: an atlas of structures, sections, and systems*, ed 8. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.

Howard, B., Chen, Y., Zecevic, N. Cortical progenitor cells in the developing human telencephalon. *Glia*. 2006; 53:57.

Johnston, M. V., Kinsman, S. Congenital anomalies of the central nervous system. In Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B., eds.: *Nelson textbook of pediatrics*, ed 17, Philadelphia: Saunders, 2004.

Liu, W., Komiya, Y., Mezzacappa, C., et al. MIM regulates vertebrate neural tube closure. *Development*. 2011; 138:2035.

Lowery, L. A., Sive, H. Totally tubular: the mystery behind function and origin of the brain ventricular system. *Bioessays*. 2009; 31:446.

Moore, K. L., Dalley, A. F., Agur, A. M.R. *Clinically oriented anatomy*, ed 7. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.

Nakatsu, T., Uwabe, C., Shiota, K. Neural tube closure in humans initiates at multiple sites: evidence from human embryos and implications for the pathogenesis of neural tube defects. *Anat Embryol (Berl)*. 2000; 201:455.

Noden, D. M. Spatial integration among cells forming the cranial peripheral neurons. *J Neurobiol*. 1993; 24:248.

O'Rahilly, R., Müller, F. *Embryonic human brain: an atlas of developmental stages*, ed 2. New York: Wiley-Liss; 1999.

ten Donkelaar, H. T., Lammens, M. Development of the human cerebellum and its disorders. *Clin Perinatol*. 2009; 36:513.

Thomaidou, D., Politis, P. K., Matsas, R. Neurogenesis in the central nervous system: cell cycle progression/exit and differentiation of neuronal progenitors. In: Giordano A., Galderisi U., eds. *Cell cycle regulation and differentiation in cardiovascular and neural systems*. New York: Springer, 2010.

CAPÍTULO 18

Desenvolvimento dos Olhos e das Orelhas

Desenvolvimentos dos Olhos e das Estruturas Relacionadas
- Desenvolvimento da Retina
- Desenvolvimento do Corpo Ciliar
- Desenvolvimento da Íris
- Desenvolvimento do Cristalino
- Desenvolvimento da Câmara Aquosa
- Desenvolvimento da Córnea
- Desenvolvimento da Corioide e da Esclera
- Desenvolvimento das Pálpebras
- Desenvolvimento das Glândulas Lacrimais

Desenvolvimento das Orelhas
- Desenvolvimento da Orelha Interna
- Desenvolvimento da Orelha Média
- Desenvolvimento da Orelha Externa

Resumo do Desenvolvimento dos Olhos

Resumo do Desenvolvimento das Orelhas

Problemas de Orientação Clínica

Desenvolvimentos dos olhos e das estruturas relacionadas

Os olhos começam a se desenvolver no embrião de 22 dias, quando os **sulcos ópticos** surgem (Fig. 18-1*A* e *B*). Os olhos derivam de quatro fontes:

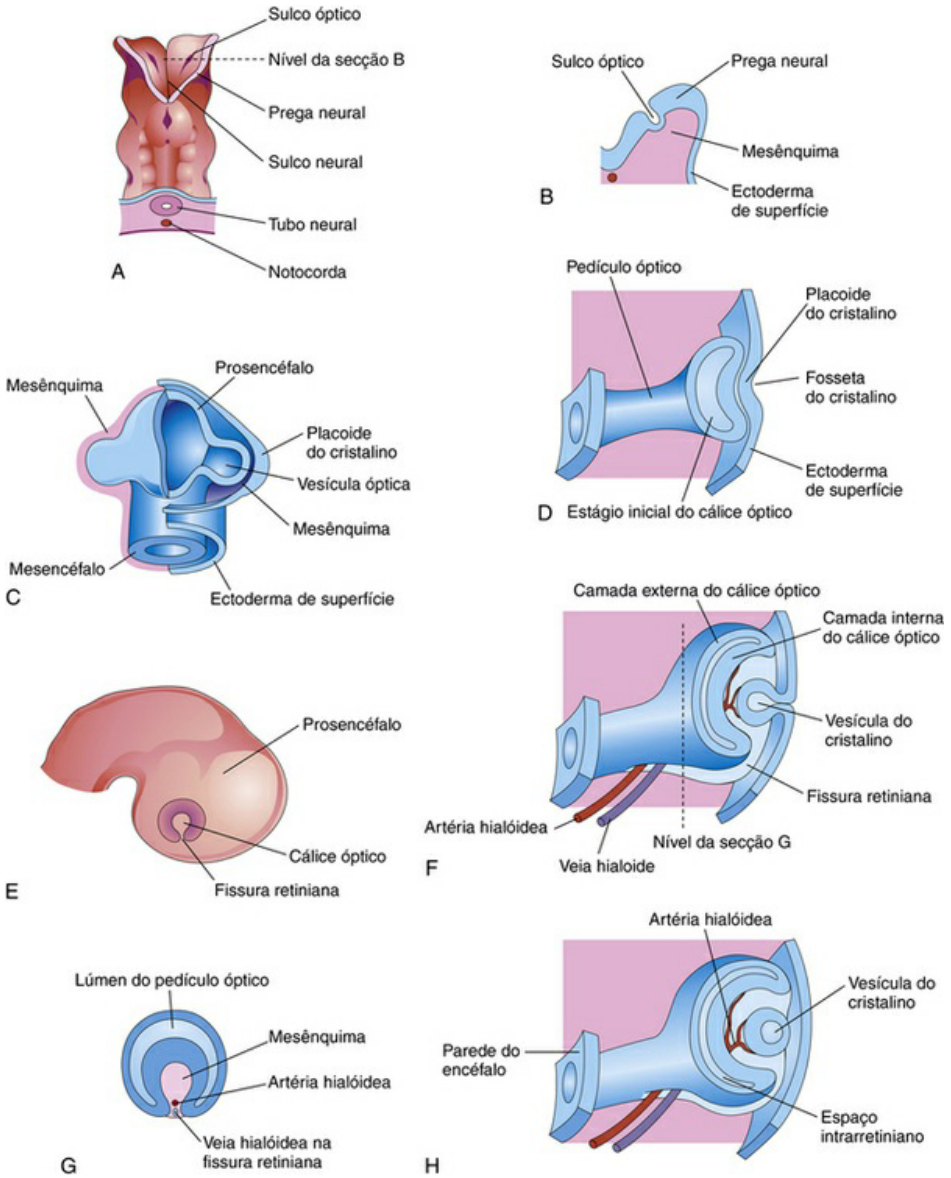


FIGURA 18-1 Estágios inicias do desenvolvimento do olho. **A**, Vista dorsal da extremidade craniana de um embrião de aproximadamente 22 dias que mostra os sulcos ópticos, que são a primeira indicação de desenvolvimento dos olhos. **B**, Secção transversal de uma prega neural que mostra o sulco óptico em seu interior. **C**, Desenho esquemático do prosencéfalo de um embrião de cerca de 28 dias que mostra suas camadas de mesênquima e ectoderma da superfície. **D**, **F**, e **H**, Esquemas do olho em desenvolvimento exibem os estágios sucessivos do desenvolvimento do cálice óptico e da vesícula do cristalino. **E**, Vista lateral do encéfalo de um embrião de aproximadamente 32 dias que revela a aparência externa do cálice óptico. **G**, Secção transversal do pedículo óptico apresenta a fissura retiniana e seu conteúdo. As extremidades da fissura retiniana estão crescendo juntas e, dessa forma, completando o cálice óptico e envolvendo a artéria central e veia da retina no pedículo e cálice óptico.

- **Neuroectoderma** do prosencéfalo.
- **Ectoderma da superfície** da cabeça.
- **Mesoderma** localizado entre as duas camadas anteriores.
- **Células da crista neural.**

A **neuroectoderma** se diferencia formando a retina, as camadas posteriores da íris e o nervo óptico. O **ectoderma da superfície** forma o cristalino do olho e o epitélio da córnea. O **mesoderma** situado entre o neuroectoderma e o ectoderma da superfície dá origem aos envoltórios fibrosos e vasculares do olho. As **células da crista neural** migram para o mesênquima e se diferenciam em corioide, esclera e endotélio da córnea.

O desenvolvimento inicial do olho resulta de uma série de sinais indutores. *Genes contendo sequências* homeobox, *incluindo o regulador de transcrição PAX6, fatores de crescimento de fibroblastos e outros fatores indutores desempenham importante papel no desenvolvimento molecular do olho.*

A primeira evidência de desenvolvimento do olho é o surgimento dos **sulcos ópticos** nas pregas neurais na extremidade cranial do embrião (Fig. 18-1*A* e *B*). Quando as **pregas neurais** se fundem para formar o prosencéfalo, os sulcos ópticos se evaginam (protraem) do futuro diencéfalo para formar divertículos ocos chamados de **vesículas ópticas**, que se projetam da parede do prosencéfalo para o mesênquima adjacente. As

vesículas logo entram em contato com o ectoderma da superfície (Fig. 18-1*C* e *D*). As cavidades das vesículas ópticas dão continuidade à cavidade do prosencéfalo. A formação das vesículas ópticas é induzida pelo mesênquima adjacente ao encéfalo em desenvolvimento.

Conforme as vesículas ópticas crescem, sua porção distal se expande, e suas conexões com o prosencéfalo sofrem uma constrição para formar os **pedículos ópticos ocos** (Fig. 18-1*D*). Concomitantemente, o ectoderma da superfície adjacente às vesículas se espessa para formar o **placoide do cristalino**, primórdio dos cristalinos (Fig. 18-1*C* e *D*). A formação de placoide em um campo precursor (região pré-placoide) é induzida pelas **vesículas ópticas** após o condicionamento do ectoderma da superfície pelo mesênquima subjacente. Uma mensagem indutiva passa a partir das vesículas, estimulando as células do ectoderma da superfície para formar o **primórdio do cristalino**. O placoide do cristalino se invagina conforme se aprofunda no ectoderma da superfície, formando a **fosseta do cristalino** (Figs. 18-2 e 18-1*D*). As bordas da fosseta do cristalino se aproximam e se fundem formando **vesículas do cristalino** esféricas (Fig. 18-1*F* e *H*), que gradualmente perdem sua conexão com a ectoderma da superfície.

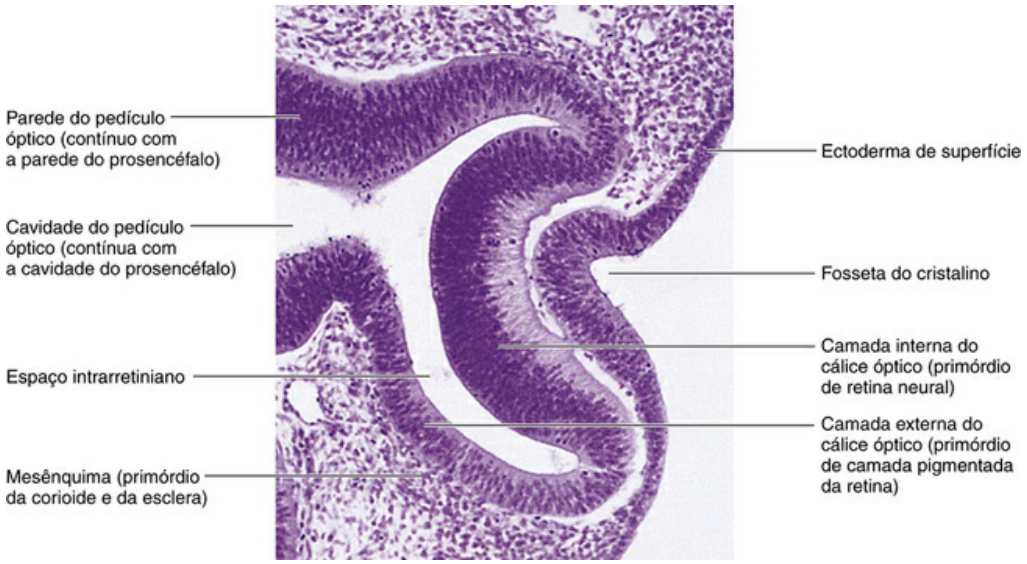


FIGURA 18-2 Fotomicrografia de uma secção sagital do olho de um embrião (x 200) de aproximadamente 32 dias. Observe o primórdio do cristalino (placoide do cristalino invaginado), as paredes do cálice óptico (primórdio de retina) e o pedículo óptico (primórdio de nervo óptico). (De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color atlas of clinical embryology,* ed 2, Philadelphia, 2000, Saunders.)

Enquanto as vesículas do cristalino se desenvolvem, as vesículas ópticas se invaginam para formar o **cálice óptico** com parede dupla, que consiste em duas camadas conectadas ao encéfalo em desenvolvimento pelo pedículo óptico (Figs. 18-1*E* e *F* e 18-2). *O cálice óptico forma a retina e o pedículo óptico se desenvolve como nervo óptico*. O cristalino e parte da córnea se desenvolvem a partir do ectoderma e do mesoderma. A abertura de cada cálice óptico é inicialmente larga, mas suas bordas se dobram para dentro envolvendo o cristalino (Fig. 18-3*A*). Nesse ponto, a vesícula do cristalino perdeu sua conexão com o ectoderma da superfície e penetrou na cavidade do cálice óptico (Fig. 18-4).

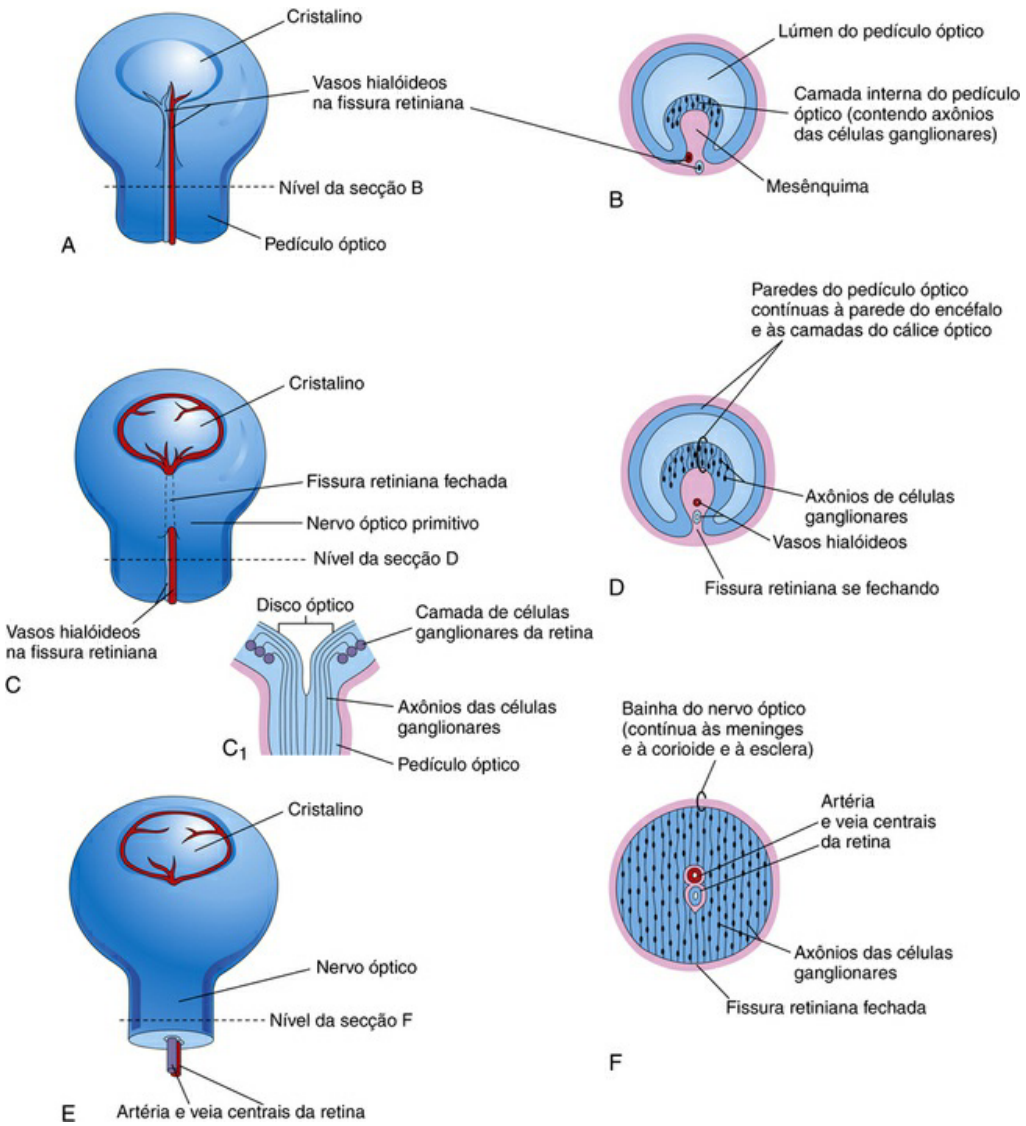


FIGURA 18-3 Fechamento da fissura retiniana e da formação do nervo óptico. **A**, **C** e **E**, Vistas da superfície inferior do cálice e pedículo ópticos que mostram os estágios progressivos do fechamento da fissura retiniana. **C_1**, Desenho esquemático de secção longitudinal de parte do cálice e pedículo ópticos que apresenta o disco óptico e os axônios das células ganglionares da retina que crescem através do pedículo óptico até o encéfalo. **B**, **D**, e **F**, Secções transversais do pedículo óptico evidenciando estágios sucessivos do fechamento da fissura retiniana e da formação do nervo óptico. O lúmen do pedículo óptico é gradualmente obliterada pelos axônios de células ganglionares que se acumulam na camada interna do pedículo óptico enquanto o nervo óptico se forma.

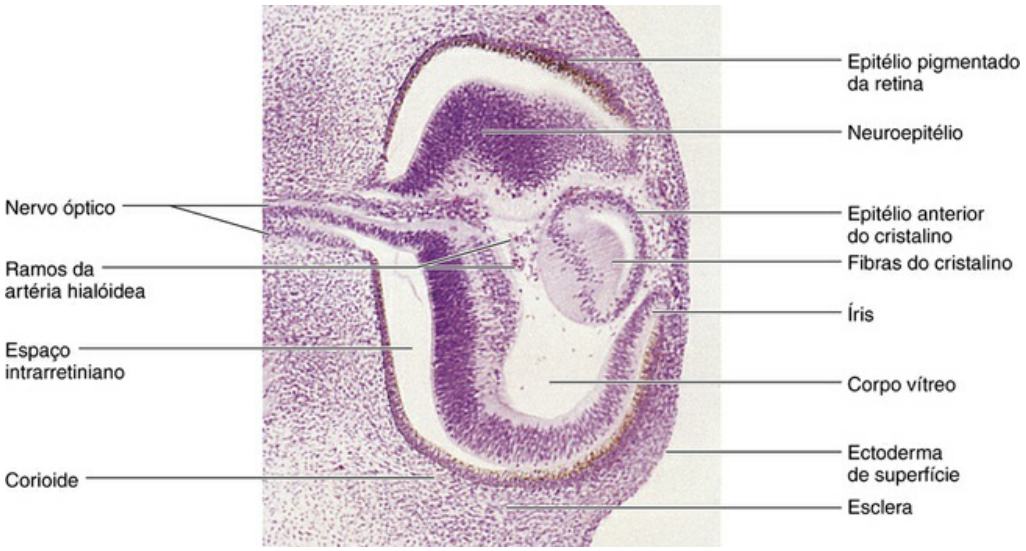


FIGURA 18-4 Fotomicrografia de secção sagital do olho de um embrião (x100) de aproximadamente 44 dias. A parede posterior da vesícula do cristalino forma as fibras do cristalino. A parede anterior não se altera de forma tão apreciável enquanto se torna o epitélio anterior do cristalino. (De Nishimura H, editor: Atlas of human prenatal histology, Tokyo, 1983, Igaku-Shoin.)

Sulcos lineares (**fissuras retinianas**) se desenvolvem na superfície ventral dos cálices ópticos e ao longo dos pedículos ópticos (Figs. 18-1*E-H* e 18-3*A-D*). O centro do cálice óptico, onde a fissura retiniana é mais profunda, forma o **disco óptico**, onde a retina neural é contínua com o pedículo óptico (Figs. 18-2 e 18-3*C* e *D*). Os **axônios em** desenvolvimento **das células ganglionares** passam diretamente pelo interior do pedículo óptico e o transformam em nervo óptico (Fig. 18-3*B* e *C*). A **mielinização das fibras nervosas** (formando uma bainha em torno das fibras) se inicia durante o período tardio do desenvolvimento fetal e se estende durante o primeiro ano pós-natal.

As *fissuras retinianas contêm mesênquima vascular* a partir do qual os **vasos sanguíneos hialóideos** se desenvolvem (Fig. 18-3*C* e *D*). A **artéria hialóidea**, ramo da artéria oftálmica, irriga a camada interna do cálice óptico, a vesícula do cristalino e o mesênquima na **cavidade do cálice óptico** (Figs. 18-1*H* e 18-3*C*). A **veia hialóidea** se encarrega do retorno sanguíneo dessas estruturas. À medida que as bordas da fissura retiniana se fundem, os **vasos hialóideos** são incluídos no **nervo óptico primordial** (Fig. 18-3*C-F*). Partes distais dos vasos **hialóideos** eventualmente se degeneram, mas as partes proximais deles persistem enquanto **artéria** e **veia centrais da retina** (Figs. 18-3*E* e 18-9*D*). *Proteína morfogenética óssea (BMP),* sonic hedgehog *(SHH) e fator de crescimento fibroblástico (FGF) são essenciais para a sinalização da vesícula óptica e fechamento da fissura retiniana*.

Desenvolvimento da Retina

A retina se desenvolve a partir das paredes do cálice óptico, uma evaginação do prosencéfalo (Fig. 18-1*C-F* e 18-2). As paredes do cálice se desenvolvem nas duas camadas da retina: *a externa, fina camada do cálice* torna-se a **camada pigmentada da retina**, e a *camada interna, espessa (neural)* diferencia-se na **retina neural** (Figs. 18-1*H*, 18-4, e 18-9*A*). *A proliferação e diferenciação das células precursoras da retina são reguladas por fatores de transcrição* forkhead. Por volta da sexta semana, a **melanina** surge no epitélio pigmentado da retina (Fig. 18-9*A*).

Durante os períodos embrionário e fetal inicial, as duas camadas da retina estão separadas por um **espaço intrarretiniano** (Figs. 18-4 e 18-9*A* e *B*), que deriva da cavidade do cálice óptico. Esse espaço gradualmente desaparece conforme as duas camadas se fundem (Figs. 18-8 e 18-9*D*), mas a fusão não é forte. Como o cálice óptico é uma protuberância do prosencéfalo, as camadas do cálice óptico são contínuas com a parede do encéfalo (Fig. 18-1*H*).

Sob a influência do cristalino em desenvolvimento, a camada interna do cálice óptico prolifera para formar o **neuroepitélio** espesso (Figs. 18-2 e 18-4). Subsequentemente, as células dessa camada se diferenciam em retina neural, a região fotossensível da retina. Essa região contém **fotorreceptores** (bastonetes e cones) e o **corpo celular de neurônios** (p. ex., células bipolares, células ganglionares). *A sinalização do FGF regula a diferenciação de células ganglionares da retina*.

Como a vesícula óptica se invagina quando forma o cálice óptico, a retina neural é invertida; partes fotossensíveis das células fotorreceptoras são adjacentes ao epitélio externo da retina pigmentada. O resultado disso, o lúmen atravessa a parte mais espessa da retina antes de atingir os fotorreceptores. No entanto, como a

retina neural é transparente, não forma uma barreira para o lúmen. Os axônios das células ganglionares na camada superficial da retina neural crescem próximos a parede do **pedículo óptico** (Fig. 18-3 *B-D* e 18-4). Em consequência, a cavidade do pedículo óptico é gradualmente obliterada conforme os axônios das numerosas células ganglionares formam o **nervo óptico** (Fig. 18-3*E* e *F*).

O nervo óptico é envolto por três bainhas que evaginaram com a vesícula e o pedículo óptico. Consequentemente elas formam um contínuo com as meninges do encéfalo (Fig. 18-3*F*).

- A **bainha dural externa**, derivada da dura-máter, é espessa e fibrosa e funde-se na esclera.
- A **bainha intermediária** derivada da aracnoide é fina.
- A **bainha interna**, derivada da pia-máter, é vascular e envolve intimamente o nervo óptico e os vasos arteriais e venosos centrais da retina até o disco óptico.

O líquido cerebrospinhal (LCE) está presente no espaço subaracnoide, entre as bainhas intermediária e interna do nervo óptico.

A mielinização dos axônios dentro dos nervos ópticos começa no final do período fetal. Depois de os olhos terem sido expostos ao lúmen por aproximadamente 10 semanas, a mielinização se completa, mas esse processo geralmente cessa abruptamente no **disco óptico**, onde o nervo óptico sai do globo ocular. Os recém-nascidos normais conseguem enxergar, mas não muito bem, porque eles são hipermetropes. Eles respondem a mudanças na iluminação e são capazes de fixar pontos de contraste. A acuidade visual melhora rapidamente ao longo do primeiro ano de infância atingindo praticamente os níveis normais de um adulto.

Defeitos congênitos dos olhos

Coloboma

O coloboma é o resultado de um fechamento incompleto da fissura da retina, criando uma lacuna na estrutura do olho. Esses defeitos podem ocorrer em qualquer estrutura ocular, da córnea ao nervo óptico. A pálpebra pode estar envolvida, mas, nesse caso, o defeito resulta de outros mecanismos. O **coloboma retinocorioideano** é caracterizado por uma lacuna localizada na retina, usualmente abaixo do disco óptico. O defeito é, na maioria dos casos, bilateral.

O coloboma da íris é um defeito no setor inferior da íris ou uma fenda na margem pupilar, dando à pupila uma aparência de buraco de fechadura (Fig. 18-5). O defeito pode estar limitado à íris, ou pode se estender profundamente e englobar o corpo ciliar e a retina. O coloboma pode ser causado por fatores ambientais, mas o coloboma simples muitas vezes é hereditário e transmitido como uma característica autossômica dominante.

FIGURA 18-5 Coloboma da íris esquerda. Observe o defeito na parte inferior da íris. (De Guercio J, Martyn L: Congenital malformations of the eye and orbit, Otolaryngol Clin North Am 40:113, 2007.)

Descolamento da Retina

O descolamento da retina ocorre quando as camadas interna e externa do cálice óptico não se fundem

corretamente durante a fase fetal para formar a retina e obliterar o **espaço intrarretiniano** (Figs. 18-3 e 18-9*A* e *B*). Ocorre associado a outras anomalias, como a **síndrome de Down** e a **síndrome de Marfan** (distúrbio do tecido conjuntivo multissistêmico). A separação entre as camadas neural e pigmentada da retina pode ser parcial ou completa. O **descolamento da retina** pode resultar de taxas desiguais de crescimento das duas camadas da retina; como resultado, as camadas do cálice óptico não estão em perfeita aposição. Por vezes, as camadas do cálice óptico parecem ter se fundido e, posteriormente, separam-se; os descolamentos secundários estão geralmente associados a outros defeitos do olho e da cabeça ou a um trauma.

Um descolamento da retina não implica em um descolamento da retina como um todo; a camada pigmentada da retina permanece firmemente aderida à **corioide** (camada vascular do globo ocular) (Fig. 18-9*D*). O descolamento se dá no ponto de aderência das camadas interna e externa do cálice óptico. Embora separada da camada pigmentada da retina, a retina neural conserva seu suprimento sanguíneo (**artéria central da retina**), que deriva da artéria hialóidea embrionária (Fig. 18-9*A* e *D*).

Após o nascimento, a camada pigmentada normalmente se prende à corioide; no entanto, como sua conexão com a retina neural não é forte, o descolamento da retina pode se dar após um golpe no olho ou ocorrer espontaneamente. Em seguida, se acumula fllíquido entre as camadas pigmentada e neural, e a visão fica prejudicada.

Ciclopia

Ciclopia é um defeito raro. Os olhos encontram-se parcialmente ou completamente fundidos, formando um único **olho mediano** encerrado em uma única órbita (Fig. 18-6). Há, normalmente, um nariz tubular (probóscide) superior ao olho. A **ciclopia** (olho único na linha média) e **sinoftalmia** (fusão dos olhos) representam um espectro de defeitos oculares. Essas anomalias oculares graves estão associadas a outros defeitos craniocerebrais incompatíveis com a vida. A ciclopia parece resultar da ausência de estruturas encefálicas da linha média (**holoprosencefalia**) (Capítulo 17, Fig. 17-40) que se desenvolve a partir da porção cranial da placa neural. A ciclopia é uma condição hereditária transmitida como um caráter recessivo.

FIGURA 18-6 Neonato do sexo masculino com ciclopia (sinoftalmia). Ciclopia (fusão dos olhos) é um defeito congênito grave e incomum da face e dos olhos que é associado à probóscide que representa o nariz. A substância branca cobrindo sua cabeça é o verniz caseosa, uma cobertura gordurosa protetora natural.

Microftalmia

A microftalmia congênita é um grupo heterogêneo de defeitos dos olhos. O olho pode ser muito pequeno e estar associado a outros defeitos oculares, como uma fenda facial (Capítulo 9, Fig.9-44A) e trissomia do 13 (Capítulo 20, Fig. 20-8 e Tabela 20-1), ou pode ter aparência normal. O lado da face afetado é subdesenvolvido, e a órbita pequena.

A microftalmia grave resulta de uma **interrupção do desenvolvimento do olho** antes ou logo após a formação das vesículas ópticas na quarta semana. O olho é basicamente subdesenvolvido, e o cristalino não se forma. Se a interferência no desenvolvimento ocorre antes que a fissura retiniana se feche, na sexta semana, o olho é grande, mas a microftalmia estará associada a defeitos oculares grosseiros. Quando o desenvolvimento do olho é interrompido na oitava semana ou durante o período fetal inicial, ocorre microftalmia simples (olho pequeno com anomalias oculares mínimas). Alguns casos de microftalmia são herdados. O padrão hereditário pode ser autossômico dominante ou autossômico recessivo, ou ligado ao X. A maioria dos casos de microftalmia simples é causada por **agentes infecciosos** (p. ex., vírus da rubéola, *Toxoplasma gondii*, vírus do herpes simples) que atravessam a membrana placentária durante os períodos embrionário tardio ou fetal inicial (Capítulo 20, Tabela 20-6).

Anoftalmia

Anoftalmia, unilateral ou bilateral, significa a ausência do olho, o que é raro. As pálpebras se formam, mas o globo ocular não se desenvolve (Fig. 18-7). Uma vez que a formação da órbita depende de estimulação proveniente do desenvolvimento do olho, defeitos na órbita estão sempre presentes. Esse grave defeito é usualmente acompanhado de outros defeitos cranioencefálicos graves. No caso de **anoftalmia primária**, o desenvolvimento do olho é interrompido no início da quarta semana em função de falha na formação da vesícula óptica. No caso de **anoftalmia secundária**, o desenvolvimento do prosencéfalo é interrompido, e a ausência de um ou ambos os olhos é um dos diversos defeitos associados.

FIGURA 18-7 Fotografia de um bebê com anoftalmia (ausência congênita da maior parte do tecido do olho) e uma única narina. As pálpebras estão formadas, mas encontram-se fundidas em sua maior parte.

Desenvolvimento do Corpo Ciliar

O corpo ciliar é uma extensão da corioide em forma de cunha (Fig. 18-4). Sua superfície medial projeta-se em direção ao cristalino, formando os **processos ciliares** (Fig. 18-9*C* e *D*). A porção pigmentada do epitélio ciliar é derivada da camada externa do cálice óptico, que é contínuo com a camada pigmentada da retina (Figs. 18-8 e 18-9*D*). A **retina não visual** é o **epitélio ciliar** não pigmentado, que representa a prolongação anterior da retina neural na qual não se desenvolve nenhum elemento neural (Fig. 18-10).

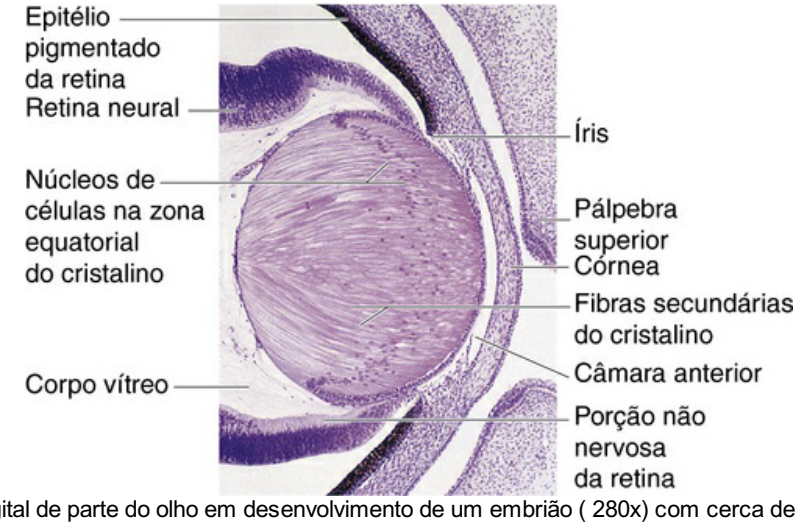


FIGURA 18-8 Corte sagital de parte do olho em desenvolvimento de um embrião (280x) com cerca de 56 dias. As fibras do cristalino se alongaram e obliteram a cavidade da vesícula do cristalino. A camada interna do cálice óptico se espessou para formar a retina neural primitiva. A camada externa está intensamente pigmentada e é o primórdio da camada pigmentada da retina.
(De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: Color atlas of clinical embryology, ed 2, Philadelphia, 2000, Saunders.)

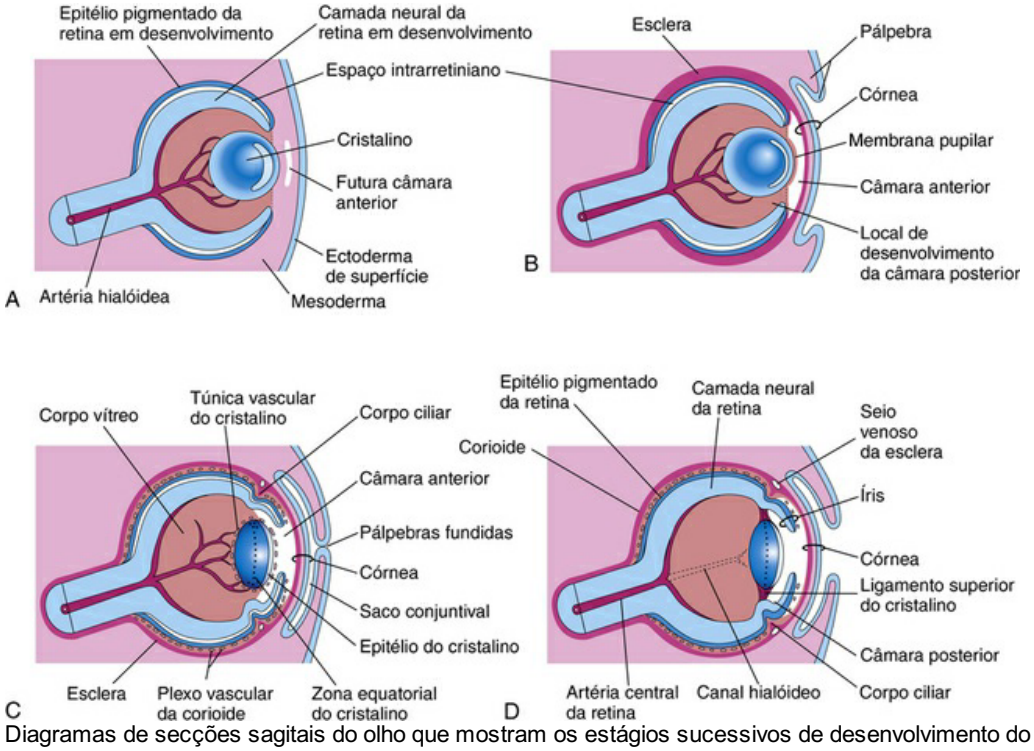


FIGURA 18-9 Diagramas de secções sagitais do olho que mostram os estágios sucessivos de desenvolvimento do cristalino, da retina, da íris e da córnea. **A**, Na 5ª semana. **B**, Na 6ª semana. **C**, Na 20ª semana. **D**, No recém-nascido. A retina e o nervo óptico se formaram a partir do cálice e do pedículo ópticos (Fig. 18-1*D*).

FIGURA 18-10 Fotomicrografia de seção sagital do olho de um embrião (50X) de aproximadamente 56 dias. Observe as camadas neural e pigmentada da retina em desenvolvimento. O vasto espaço intrarretiniano desaparece quando as duas camadas da retina se fundem. (De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: Color atlas of clinical embryology, ed 2, Philadelphia, 2000, Saunders.)

O **músculo ciliar** (músculo liso do corpo ciliar) é responsável pela focalização do cristalino. O tecido conjuntivo no corpo ciliar desenvolve-se do mesênquima localizado na margem do cálice óptico na região entre a condensação da esclera anterior e o epitélio pigmentado ciliar.

Desenvolvimento da Íris

A íris se desenvolve a partir da **borda do cálice óptico** (Fig. 18-3*A*), que cresce para dentro e cobre parcialmente o cristalino (Figs. 18-7 e 18-9). As duas camadas do cálice óptico se mantêm finas nessa área. O epitélio da íris representa ambas as camadas do cálice óptico; é um contínuo com o epitélio de camada dupla do **corpo ciliar** e com o epitélio pigmentado da retina e retina neural. O tecido conjuntivo de sustentação (estroma) da íris é derivado das células da crista neural que migram para dentro da íris.

Os **músculos dilatadores da pupila** e **esfíncter da pupila** da íris são derivados do *neuroectoderma do cálice óptico*. Eles parecem se originar das células do epitélio anterior da íris. Esses músculos lisos resultam da transformação de células epiteliais em células musculares lisas.

Cor da íris

A cor da íris é, tipicamente, azul-claro ou cinza na maioria dos neonatos. A íris assume sua cor definitiva quando a pigmentação ocorre durante os primeiros 6 a 10 meses. A concentração e distribuição das células que contêm pigmento (**cromatóforos**) no tecido conjuntivo frouxo vascular da íris determina a cor do olho. Se o **pigmento melanina** está restrito ao epitélio pigmentado na superfície posterior da íris, esta parece azul. Se a melanina está também distribuída ao longo do estroma (tecido de sustentação) da íris, o olho parece castanho. A heterocromia da íris pode resultar também de mudanças na inervação simpática do olho.

Aniridia congênita

A aniridia congênita é uma anomalia rara. É a falta de tecido da íris ou a quase total **ausência da íris**. Esse defeito resulta de uma *parada no desenvolvimento na borda do cálice óptico* durante a oitava semana (Fig. 18-2*A*). O defeito pode estar associado à glaucoma, à catarata e a outras anomalias oculares (Figs. 18-11 e 18-12). Aniridia pode ser familiar (ocorrendo em membros de uma família); a característica podendo ser transmitida em padrão dominante ou esporádico. Uma mutação no gene *PAX6* resulta em aniridia.

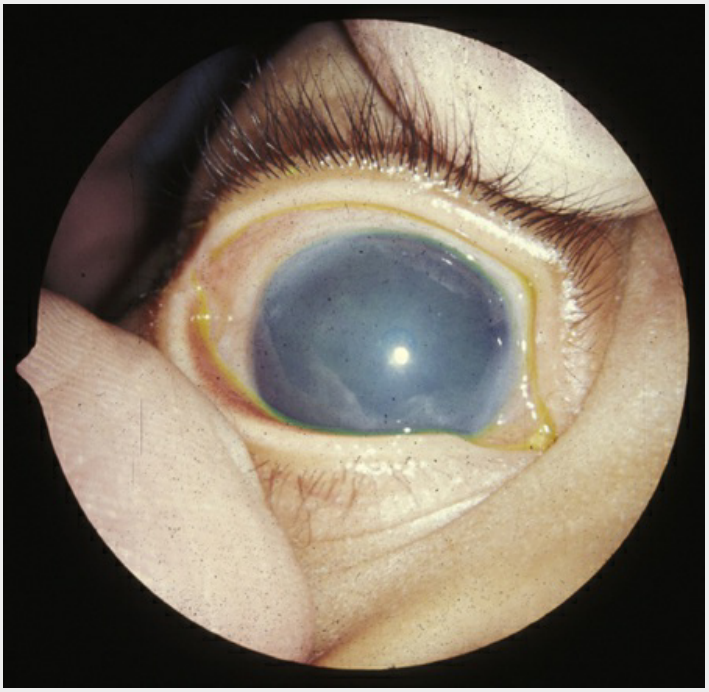


FIGURA 18-11 Turvamento da córnea em função de glaucoma congênito. O turvamento pode resultar também de infecção, trauma ou distúrbio metabólico. (De Guercio J, Martyn L: Congenital malformations of the eye and orbit, Otolaryngol Clin North Am 40:113, 2007.)

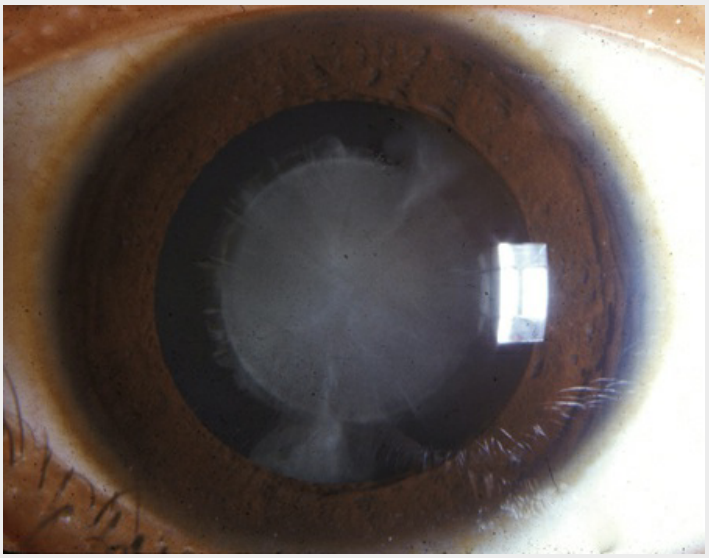


FIGURA 18-12 Aspecto típico da catarata congênita que pode ter sido causada por infecção do vírus da rubéola. Defeitos cardíacos e surdez são outros defeitos congênitos comumente atribuídos a essa infecção. (De Guercio J, Martyn L: Congenital malformations of the eye and orbit, Otolaryngol Clin North Am 40:113, 2007.)

Desenvolvimento do Cristalino

O cristalino se desenvolve a partir da vesícula do cristalino, um derivado do ectoderma da superfície (Fig. 18-1*F* e *H*). A parede anterior da vesícula, que é composta de epitélio cúbico, torna-se o **epitélio** subcapsular **do cristalino** (Fig. 18-9*C*). O núcleo das células colunares altas que formam a parede posterior da **vesícula do cristalino** sofrem dissolução (Fig. 18-4). Essas células se alongam consideravelmente para formar células epiteliais altamente transparentes, as **fibras primárias do cristalino**. Conforme essas fibras crescem, elas gradualmente obliteram a cavidade da vesícula do cristalino (Figs. 18-9*A-C* e 18-10). *A expressão de PAX6 e SOX2 é necessária para a indução do cristalino. A transcrição de fatores PITX3, GATA3, e FOXE3, regula a formação e a diferenciação das fibras do cristalino.*

A borda do cristalino é chamada de *zona equatorial* porque está localizada em posição mediana entre os polos anteriores e posteriores do cristalino (Figs. 18-9*C* e 18-10). As células na zona equatorial são cúbicas. Conforme elas se alongam, perdem seus núcleos e tornam-se as **fibras secundárias do cristalino**. Essas novas fibras do cristalino são adicionadas externamente às fibras primárias do cristalino. Embora as fibras secundárias do cristalino continuem a se formar na idade adulta e o cristalino aumente de diâmetro, as **fibras primárias do cristalino** devem durar a vida toda.

O cristalino em desenvolvimento é irrigado pela parte distal da **artéria hialóidea** (Figs. 18-4 e 18-9). No entanto, torna-se avascular no período fetal, quando essa parte da artéria hialóidea se degenera. Desse momento em diante, o cristalino depende da difusão do **humor aquoso** (líquido aquoso) na **câmara anterior do olho** (Fig. 18-9*C*), que banha sua superfície anterior, e do **humor vítreo** (componente líquido do corpo vítreo) em outras partes. O cristalino em desenvolvimento é coberto por uma camada mesenquimal vascular, a **túnica vascular do cristalino** (Fig. 18-9*C*). A porção anterior dessa cápsula é a **membrana pupilar** (Fig. 18-9*B*).

A membrana pupilar se desenvolve a partir do mesênquima posterior à córnea e em continuidade com o mesênquima que se desenvolve em esclera. A parte da artéria hialóidea que irriga a túnica vascular do cristalino desaparece durante o período fetal tardio (Fig. 18-9*A* e *D*). Como consequência, *a túnica vascular do cristalino e a membrana pupilar degeneram-se* (Fig. 18-9*C* e *D*), mas a **cápsula do cristalino** produzida pelo epitélio anterior do cristalino e as fibras do cristalino persistem. Essa cápsula representa uma membrana basal muito espessada e tem uma estrutura lamelar por causa de seu desenvolvimento. O local originalmente ocupado pela artéria hialóidea é indicado pelo **canal hialóideo** no corpo vítreo (Fig. 18-9*D*), que é usualmente imperceptível a olho vivo.

O **corpo vítreo** se forma na cavidade do cálice óptico (Figs. 18-4 e 18-9C). É composto de **humor vítreo**, que é o componente líquido do corpo vítreo. O **humor vítreo primário** é derivado de células mesenquimais de origem na crista neural, que secretam uma matriz gelatinosa; substância circundante que é chamada de corpo vítreo primário. O humor primário é depois envolto por **humor vítreo secundário** gelatinoso, que acredita-se que tenha origem a partir da camada interna do cálice óptico. O humor secundário consiste em **hialócitos** primitivos

(células vítreas), material colagenoso e traços de ácido hialurônico.

Membrana pupilar persistente

Resquícios da membrana pupilar, que cobrem a superfície anterior do cristalino durante o período embrionário e a maior parte do período fetal (Fig. 18-9*B*), podem persistir como uma rede de fibras de tecido conjuntivo ou arcadas vasculares sobre a pupila em neonatos, especialmente em recém-nascidos prematuros. Esse tecido raramente interfere na visão e tende a se atrofiar. Em casos raros, a membrana pupilar inteira persiste, dando origem a **atresia congênita da pupila** (ausência de abertura na pupila). Em alguns casos é necessário, cirurgia ou tratamento a laser para formar uma pupila adequada.

Persistência da artéria hialóidea

A porção distal da artéria hialóidea normalmente se degenera enquanto sua porção proximal origina a artéria central da retina (Fig. 18-9*C* e *D*). Se a porção distal da artéria hialóidea persiste, pode aparecer como um vaso não funcional que se desloca livremente ou como uma estrutura vermiforme, projetando-se do disco óptico (Fig. 18-3 *C*). A artéria hialóidea remanescente pode parecer, por vezes, como uma fina faixa que atravessa o corpo vítreo. A artéria remanescente pode também formar um cisto. Não usualmente, a porção distal inteira da artéria persiste e estende-se do disco óptico, através do corpo vítreo, até o cristalino. Na maioria desses casos não usuais, o olho é **microftálmico**.

Afaquia congênita

A ausência do cristalino é rara e resulta de falha na formação do placoide do cristalino durante a quarta semana. A afaquia também pode resultar de falha na indução do cristalino pela vesícula óptica.

Desenvolvimento da Câmara Aquosa

A **câmara anterior do olho** desenvolve-se a partir de espaço em fenda que se forma no mesênquima localizado entre o cristalino e a córnea em desenvolvimento (Figs. 18-9*A-C* e 18-10). O mesênquima superficial desse espaço forma a **substância própria** (tecido conjuntivo transparente) da córnea e o mesotélio da câmara anterior. Depois que o cristalino se estabelece, induz o ectoderma da superfície a se desenvolver no epitélio da córnea e da conjuntiva.

A **câmara posterior do olho** desenvolve-se a partir de um espaço que se forma no mesênquima posterior à íris em desenvolvimento e anterior ao cristalino em desenvolvimento. Quando a membrana pupilar desaparece e a pupila se forma (Fig. 18-9*C* e *D*), as câmaras anterior e posterior do olho são capazes de se comunicar uma com a outra, através do **seio venoso da esclera** (Fig. 18-9*D*). Essa estrutura vascular que circunda a câmara anterior do olho é o local de escoamento de humor aquoso da câmara anterior para o sistema venoso.

Glaucoma congênito

A elevação anormal da pressão intraocular em neonatos geralmente resulta de um desenvolvimento anormal do mecanismo de drenagem do humor aquoso durante o período fetal (Fig. 18-11). A *pressão intraocular* se eleva em função de um desequilíbrio entre a produção de humor aquoso e seu escoamento. Esse desequilíbrio pode resultar de um desenvolvimento anormal do *seio venoso da esclera* (Fig. 18-9*D*). O glaucoma congênito é geneticamente **heterogêneo** (inclui diversos fenótipos aparentemente parecidos, mas determinados por genótipos diferentes), mas a condição pode resultar também de uma infecção por rubéola na fase inicial da gravidez (Capítulo 20, Tabela 20-6). *Mutações no gene CYP1B1 estão associadas a aproximadamente 85% dos casos de glaucoma congênito.*

Catarata congênita

Em casos de catarata congênita, o cristalino é opaco e frequentemente apresenta coloração branco acinzentada. Sem tratamento leva à cegueira. Muitas opacidades do cristalino são herdadas; a transmissão como característica dominante é mais frequente do que a recessiva ou associada ao sexo. Algumas cataratas são causadas por agentes teratogênicos, em especial o **vírus da rubéola** (Fig. 18-12 e Capítulo 20, Tabela 20-6), que afeta o desenvolvimento inicial do cristalino. O cristalino é vulnerável ao vírus da rubéola entre a quarta

e a sétima semanas, quando as fibras primárias do cristalino estão se formando. A catarata e outros defeitos oculares causados pelo vírus da rubéola poderiam ser totalmente prevenidos se fosse garantida a imunização pela vacinação a todas as mulheres em idade reprodutiva.

Agentes físicos como a **radiação** podem afetar o cristalino e levar à catarata. Outra causa de catarata é uma deficiência enzimática (**galactosemia congênita**). Esse tipo de catarata não está presente no nascimento, mas pode aparecer no período neonatal. Em função da deficiência enzimática, grandes quantidades de **galactose** do leite acumulam-se no sangue e tecidos de um bebê, causando lesão no cristalino e levando ao desenvolvimento da catarata.

Desenvolvimento da Córnea

A córnea é induzida pela vesícula do cristalino. A influência indutiva resulta em transformação do ectoderma da superfície em córnea avascular, transparente e com múltiplas camadas.

A córnea é formada a partir de três fontes:

- **Epitélio córneo externo**, derivado do ectoderma da superfície.
- **Mesênquima**, derivado do mesoderma que forma um contínuo com a esclera em desenvolvimento.
- **Células da crista neural** que migram do cálice óptico, epitélio córneo e camada média de estroma de matriz extracelular rica em colágeno.

Edema do disco óptico

A relação das bainhas do nervo óptico com as meninges do encéfalo e com o espaço subaracnóideo é clinicamente importante. Um aumento na pressão do líquido cerebrospinhal (geralmente resultante de um aumento na pressão intracraniana) desacelera o retorno venoso proveniente da retina, causando **papiledema** (acúmulo de líquido) do disco óptico. Esse edema ocorre porque os vasos da retina estão cobertos por pia-máter e localizam-se no prolongamento do espaço subaracnóideo que envolve o nervo óptico.

Desenvolvimento da Corioide e da Esclera

O mesênquima que circunda o cálice óptico (essencialmente originário da crista neural) reage à influência indutiva do epitélio pigmentado da retina se diferenciando em uma camada vascular interna, a **corioide**, e uma camada externa fibrosa, a **esclera** (Fig. 18-9*C* e *D*). A **esclera** desenvolve-se da condensação do mesênquima externo à corioide e é contínua com o **estroma** (tecido de sustentação) da córnea. Próximo a borda do cálice óptico, a corioide se modifica para formar os **núcleos** (massas centrais) dos **processos ciliares** (Fig. 18-9*D*), que consistem basicamente em capilares sustentados por um delicado tecido conjuntivo. Os primeiros **vasos sanguíneos da corioide** aparecem durante a 15ª semana; durante a 23ª semana, artérias e veias podem ser facilmente distinguidas.

Desenvolvimento das Pálpebras

As pálpebras se desenvolvem durante a sexta semana a partir do mesênquima derivado das células da crista neural e de duas dobras cutâneas do ectoderma da superfície que crescem sobre a córnea (Fig. 18-9*B* e *C*). As pálpebras começam a se aderir uma com a outra durante a oitava semana e permanecem aderidas até a 26ª a 28ª semanas (Fig. 18-9C). Enquanto as pálpebras estão aderidas, há um **saco conjuntival** fechado anterior à córnea. Quando as pálpebras se abrem, a **conjuntiva bulbar** é refletida sobre a parte anterior da esclera e o epitélio superficial da córnea (Fig. 18-9*D*). A **conjuntiva palpebral** reveste a superfície interna das pálpebras.

Os **cílios** e as **glândulas** na pálpebra são derivados do ectoderma da superfície de maneira similar àquela descrita para outras partes do tegumento (Capítulo 9, Fig. 19-1). O tecido conjuntivo e **as placas do tarso** (lâminas fibrosas das pálpebras) desenvolvem-se do mesênquima das pálpebras em desenvolvimento. O **músculo orbicular do olho** é derivado do mesênquima do segundo arco faríngeo (Capítulo 9, Fig. 9-6*B*) e é inervado pelo nervo facial (NC VII).

Ptose palpebral congênita

A queda das pálpebras superiores é relativamente comum em neonatos (Fig. 18-13). A **ptose** (blefaroptose)

pode resultar de uma falha no desenvolvimento normal do **músculo levantador da pálpebra superior**. A ptose congênita pode também resultar de uma lesão ou **distrofia** (nutrição deficiente) pré-natal da porção superior do **nervo oculomotor** (NC III), que inerva esse músculo. Se a ptose está associada à incapacidade de mover o globo ocular para cima, há também falha no desenvolvimento normal do **músculo reto superior** do globo ocular. A ptose congênita pode ser transmitida como um traço autossômico dominante. Ptose é também comumente associada, na face afetada, com ausência de suor (anidrose) e uma pupila pequena (miose), que é conhecida como síndrome de Horner. A visão pode ser afetada se a margem da pálpebra cobre, parcialmente ou totalmente, a pupila; uma correção cirúrgica precoce é indicada.

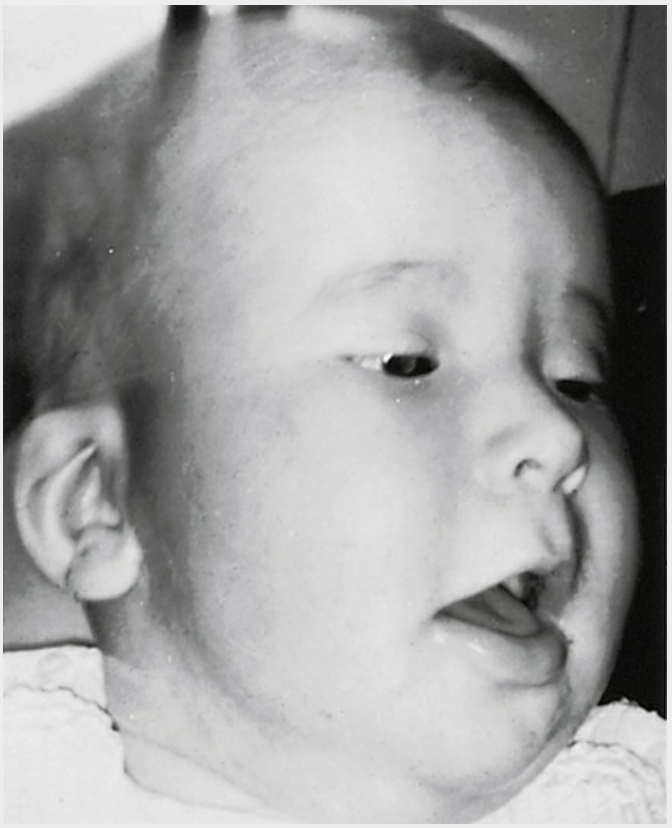


FIGURA 18-13 Criança com ptose congênita bilateral. A pálpebra superior caída resulta de desenvolvimento anormal ou falha no desenvolvimento do músculo levantador da pálpebra superior. O bebê está contraindo o músculo frontal da testa na tentativa de levantar a pálpebra. (De Avery ME, Taeusch HW Jr: Schaffer's diseases of the newborn, ed 5, Philadelphia, 1984, Saunders.)

Coloboma da pálpebra

Defeitos importantes nas pálpebras (**colobomas palpebrais**) são incomuns. O coloboma é geralmente caracterizado por uma pequena fenda na pálpebra superior, mas o defeito pode envolver quase a pálpebra inteira. Colobomas palpebrais parecem resultar de distúrbios locais do desenvolvimento durante a formação e o crescimento das pálpebras. Ressecamento e ulceração da córnea podem resultar de um coloboma da pálpebra inferior.

Criptoftalmia

A criptoftalmia é um distúrbio raro que decorre da ausência congênita de pálpebras; como resultado, os olhos são recobertos por pele. O globo ocular é pequeno e defeituoso, e a córnea e a conjuntiva geralmente não se desenvolvem. Basicamente o defeito representa a ausência de uma **fissura palpebral** (fenda) entre pálpebras. Há, em geral, ausência de cílios e de sobrancelhas, além de outros defeitos do olho. Criptoftalmia é uma condição autossômica recessiva, geralmente parte da *síndrome da criptoftalmia, que inclui anomalias urogenitais*.

Desenvolvimento das Glândulas Lacrimais

Nos ângulos superolaterais das órbitas, as glândulas lacrimais se desenvolvem de vários brotos sólidos do ectoderma da superfície. Os ductos lacrimais drenam para o saco lacrimal e, por fim, para o **ducto nasolacrimal**. As glândulas são pequenas ao nascimento e não funcionam totalmente até cerca da sexta semana; por essa razão, neonatos não produzem lágrimas quando choram. Em geral, as lágrimas não são produzidas durante o choro de 1 a 3 meses de vida.

Desenvolvimento das orelhas

As orelhas são compostas de três partes:

- A **orelha externa** é formada pela orelha (pavilhão), pelo meato acústico externo (conduto) e pela camada externa da membrana timpânica (tímpano).
- A **orelha média** é formada por três pequenos ossículos de audição (ossos do ouvido) e a camada interna da membrana timpânica, que se conecta à janela do vestíbulo (janela oval) da orelha interna por meio dos ossículos.
- **Orelha interna** é formada pelo órgão vestibulococlear, que atua na audição e no equilíbrio.

As partes externa e média da orelha estão envolvidas na transferência das ondas sonoras para a orelha interna, que converte essas ondas em impulsos nervosos e registra as alterações no equilíbrio.

Desenvolvimento da Orelha Interna

A orelha interna é a primeira das três partes da orelha a se desenvolver. No início da quarta semana, um espessamento do ectoderma de superfície, o **placoide ótico**, aparece em um campo pré-placoide de neurônios precursores de cada lado do mielencéfalo, a parte caudal do rombencéfalo (Fig. 18-14 *A*, *B* e *D*). *Sinais indutivos, incluindo os de FGF3 e FGF10 do mesoderma para-axial e da notocorda, estimulam o ectoderma da superfície a formar os placoides* (Capítulo 4, Fig. 4-9). Cada placoide ótico logo se invagina e se aprofunda no ectoderma da superfície até o mesênquima adjacente. Ao fazer isso, forma uma **fosseta ótica** (Fig. 18-14*C* e *D*). As bordas da fosseta se aproximam e se fundem formando uma **vesícula ótica**, que é o *primórdio do labirinto membranoso* (Fig. 18-15; Fig. 18-14*E-G*). A vesícula logo perde sua conexão com o ectoderma da superfície, e a partir da vesícula cresce um divertículo que se alonga para formar o **ducto** e o **saco endolinfáticos** (Fig. 18-16*A-E*).

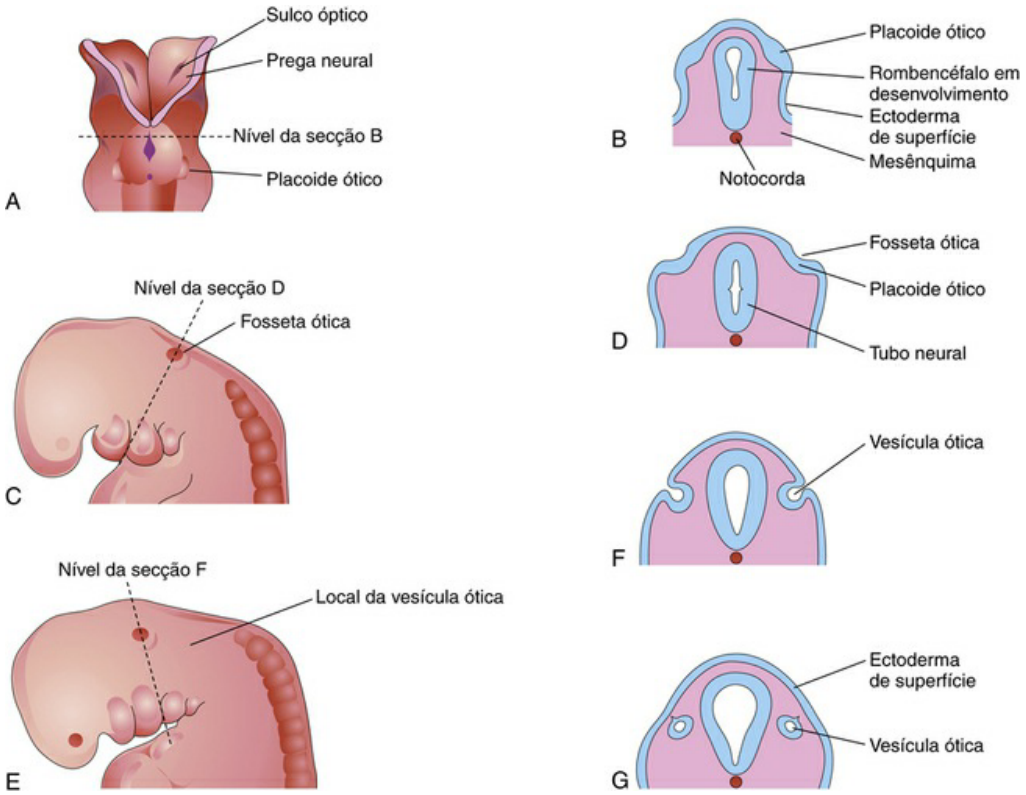


FIGURA 18-14 Desenhos do desenvolvimento inicial da orelha interna. **A**, Vista dorsal de um embrião de aproximadamente 22 dias mostrando os placoides óticos. **B**, **D**, **F**, e **G**, Secções coronais apresentando estágios sucessivos do desenvolvimento de vesículas óticas. **C** e **E**, Vistas laterais da região craniana de embriões de aproximadamente 24 e 28 dias, respectivamente.

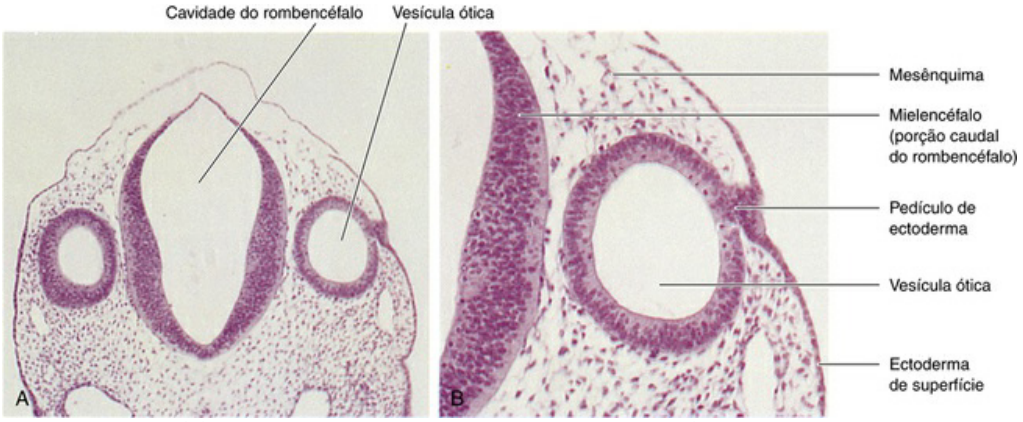


FIGURA 18-15 Fotomicrografia (**A**) de uma secção transversal de um embrião 55x) de aproximadamente 26 dias. As vesículas óticas (primórdio do labirinto membranoso) dão origem às orelhas internas. Fotomicrografia (**B**) em grande aumento da vesícula ótica direita (120x). O pedículo de ectoderma ainda está ligado ao remanescente do placoide ótico. A vesícula ótica logo perderá suas conexões com o ectoderma de superfície (De Nishimura H, editor: Atlas of human prenatal histology, Tokyo, 1983, Igaku-Shoin.)

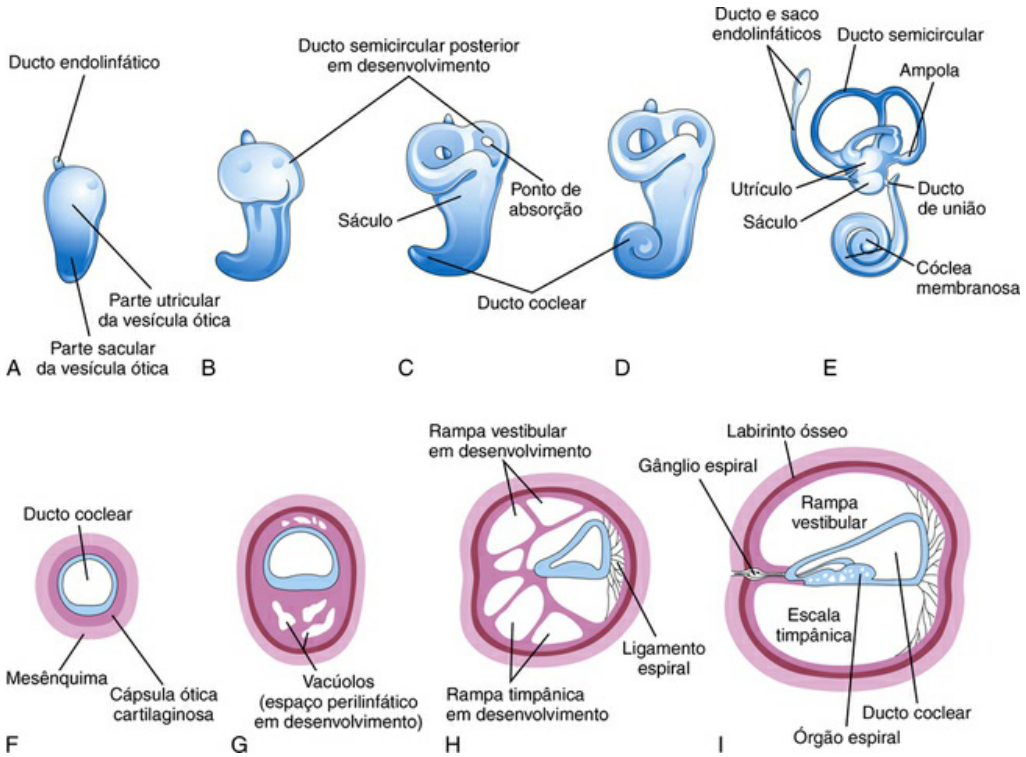


FIGURA 18-16 Desenhos das vesículas óticas mostrando o desenvolvimento dos labirintos membranoso e ósseo da orelha interna. **A-E**, Vistas laterais mostrando estágios sucessivos do desenvolvimento da vesícula ótica em labirinto membranoso da quinta à oitava semanas e o desenvolvimento do ducto semicircular. **F-I**, Secções do ducto coclear mostrando estágios sucessivos do desenvolvimento do órgão espiral e espaço do perilinfático da oitava até a 20a semanas.

Duas regiões da vesícula ótica são reconhecíveis (Fig. 18-16*A*):

- A **parte utricular dorsal**, da qual os pequenos ductos endolinfáticos, utrículos, e ductos semicirculares se originam.
- A **parte sacular ventral**, que dá origem ao sáculo e ao ducto coclear.

Três divertículos semelhantes a discos crescem para fora da parte utricular do **labirinto membranoso primitivo**. Logo as partes centrais desses divertículos se fundem e desaparecem (Fig. 18-16*B-E*). As partes periféricas, não fundidas, dos divertículos tornam-se os **ductos semicirculares**, que estão presos ao utrículo e, posteriormente, ficam fechados nos **canais semicirculares do labirinto ósseo** (Fig. 18-16 *I*). Dilatações localizadas, as **ampolas**, se desenvolvem em uma das extremidades de cada ducto semicircular (Fig. 18-16*E*). Áreas receptoras especializadas (as **cristas ampulares**) se diferenciam nas ampolas e o utrículo e o sáculo (mácula do utrículo e mácula do sáculo).

Da parte sacular da vesícula ótica, cresce um divertículo tubular (**ducto coclear**) que se enrola para formar a **cóclea membranosa** (Fig. 18-16*A* e *C-E*). *A expressão de TBX1 no mesênquima que circunda a vesícula ótica regula a formação do ducto coclear ao controlar a atividade do ácido retinoico*. Uma conexão da cóclea com o sáculo (o **ducto de união**) logo se forma (Fig. 18-16*E*). O **órgão espiral** se diferencia a partir das células da parede do ducto coclear (Fig. 18-16*F-I*). Células ganglionares do **nervo vestibulococlear** (NC VIII) migram ao longo das espirais da cóclea membranosa e formam o **gânglio espiral** (Fig. 18-16*I*). Prolongamentos nervosos se estendem desse gânglio para o **órgão espiral**, onde eles terminam nas **células ciliadas**. As células no gânglio espiral retêm sua condição embrionária bipolar.

Influências indutivas da vesícula ótica estimulam o mesênquima ao redor da vesícula ótica a se condensar e a se diferenciar em uma **cápsula ótica cartilaginosa** (Fig. 18-16*F*). *Estudos indicam que o gene PAX2 é necessário para a formação do órgão espiral de Corti e do gânglio espiral. O ácido retinoico e o fator de crescimento transformador β1 atuam na modulação da interação epitélio-mesênquima na orelha interna e no controle da formação da cápsula ótica ou labirinto ósseo.*

Conforme o **labirinto membranoso** se expande, vacúolos aparecem na cápsula ótica cartilaginosa e logo coalescem para formar o **espaço perilinfático** (Fig. 18-16*G*). O labirinto membranoso está, então, em suspensão em **perilinfa** (fluido do espaço perilinfático). O espaço perilinfático, que está ligado ao ducto coclear, desenvolve duas divisões, a **rampa timpânica** e a **rampa vestibular** (Fig. 18-16*H* e *I*). A cápsula ótica cartilaginosa mais tarde se ossifica para formar o **labirinto ósseo** da orelha interna (Fig. 18-16I). A orelha interna atinge seu tamanho e formato adulto na metade do período fetal (20-22 semanas).

Desenvolvimento da Orelha Média

O desenvolvimento do **recesso tubotimpânico** (Fig. 18-17*B*) que se origina a partir da primeira bolsa faríngea está descrito no Capítulo 9. A parte proximal do recesso tubotimpânico forma a **tuba faringotimpânica** (tuba auditiva). A parte distal do recesso se expande e torna-se a **cavidade timpânica** (Fig. 18-17*C*), que gradualmente envolve os pequenos ossos da orelha média (**ossículos da audição** [martelo, bigorna e estribo]), seus tendões e ligamentos, e o nervo corda do tímpano. O martelo e a bigorna derivam da cartilagem do primeiro arco faríngeo. Os ramos, a base e a cabeça dos estribos, parecem se formar da crista neural, enquanto a borda externa da base é derivada de células do mesoderma. Essas estruturas recebem um revestimento mais ou menos completo de epitélio derivado de células da crista neural da endoderme. As células da crista neural passam por uma transformação epitélio-mesenquimal. Em adição à apoptose na orelha média, um organizador do tipo epitelial localizado na extremidade do recesso tubotimpânico provavelmente atua no desenvolvimento inicial da cavidade da orelha média e da membrana timpânica.

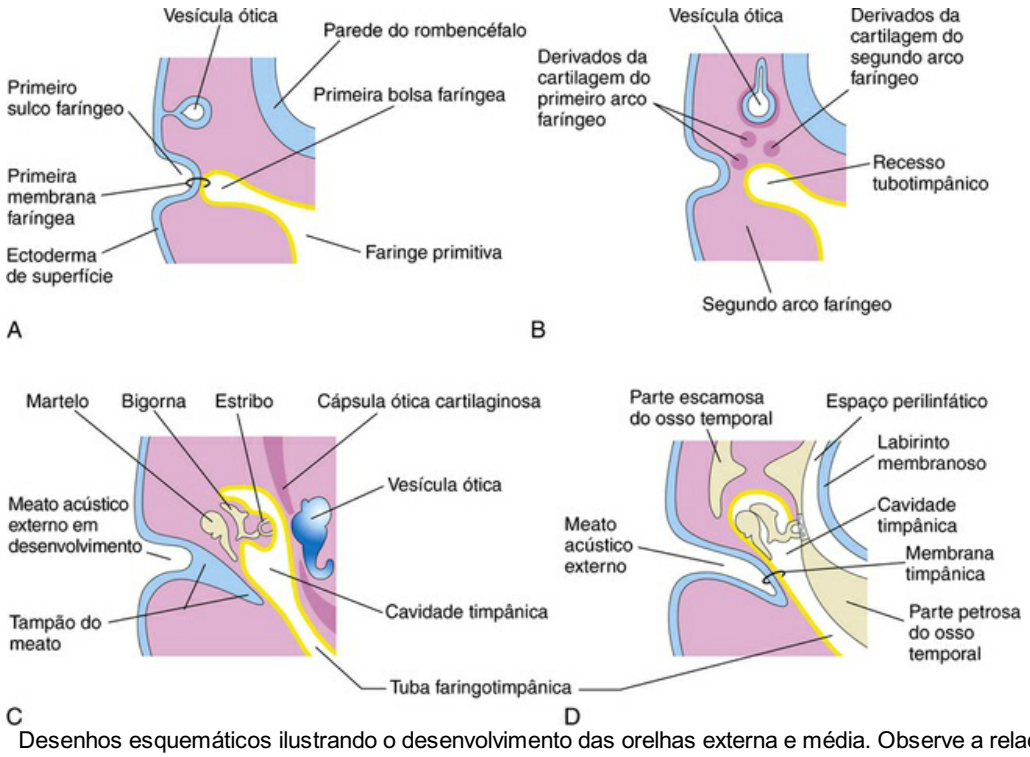


FIGURA 18-17 Desenhos esquemáticos ilustrando o desenvolvimento das orelhas externa e média. Observe a relação dessas partes com a vesícula ótica, o primórdio da orelha interna. **A**, Com 4 semanas, o desenho mostra a relação entre a vesícula ótica e o aparelho faríngeo. **B**, Com 5 semanas, o desenho apresenta o recesso tubotimpânico e as cartilagens dos arcos faríngeos. **C**, Desenho de um estágio tardio mostrando o recesso tubotimpânico (futura cavidade do tímpano e antro mastóideo) começando a envolver os ossículos. **D**, Desenho do estágio final de desenvolvimento da orelha demonstrando a relação da orelha média com o espaço perilinfático e o meato acústico externo. A membrana timpânica se desenvolve de três camadas germinativas: do ectoderma de superfície, do mesênquima e do endoderma do recesso tubotimpânico.

Durante o final do período fetal, expansões da **cavidade timpânica** dão origem ao **antro mastóideo**, que está localizado na parte petrosa do osso temporal. O antro mastóideo é quase do tamanho adulto ao nascimento, mas nenhuma célula mastóidea está presente em neonatos. Aos 2 anos de idade, as células mastoides estão bem desenvolvidas e produzem projeções cônicas de osso temporal, os **processos mastoides**. A orelha média continua a crescer ao longo da puberdade. O **músculo tensor do tímpano**, que está ligado ao martelo, é derivado do mesênquima do primeiro arco faríngeo e é inervado pelo nervo trigêmio (NC V), o nervo desse arco. O **músculo estapédio** é derivado do segundo arco faríngeo e é inervado pelo nervo facial (NC VII), nervo desse arco. *As moléculas de sinalização fator de crescimento fibroblástico 8 (FGF8), endotelina 1 (EDN1) e T-box 1 (TBX1) estão envolvidos no desenvolvimento da orelha média*.

Desenvolvimento da Orelha Externa

O **meato acústico externo**, que é a passagem da orelha externa que conduz à **membrana timpânica**, desenvolve-se da parte dorsal do *primeiro sulco faríngeo* (Fig. 18-17*A*; Capítulo 9, Fig 9-7*C*). As células ectodérmicas, na base

desse tubo em forma de funil, proliferam para formar uma sólida placa epitelial, o **tampão do meato** (Fig. 18-17*C*). Tardiamente no período fetal, as células centrais desse tampão se degeneram, formando a cavidade que se torna a parte interna do meato acústico externo (Fig. 18-17*D*). O meato, que é relativamente curto ao nascimento, atinge seu comprimento adulto por volta dos nove anos.

O primórdio de **membrana timpânica** é a primeira membrana faríngea, que forma a superfície externa da membrana timpânica. No embrião, a membrana faríngea separa o primeiro sulco faríngeo da primeira bolsa faríngea (Fig. 18-17*A*). Conforme o desenvolvimento prossegue, mesênquima cresce entre as duas partes da membrana faríngea e se diferencia em fibras colágenas da membrana timpânica.

A membrana timpânica se desenvolve a partir de três fontes:

- **Do ectoderma** do primeiro sulco faríngeo.
- Do **endoderme** do recesso tubotimpânico, um derivado da primeira bolsa faríngea.
- Do **mesênquima** dos primeiro e segundo arcos faríngeos.

A **orelha** (pavilhão), que se projeta da lateral da cabeça, se desenvolve das proliferações do mesênquima do primeiro e segundo arcos faríngeos (**proeminências auriculares**) que envolvem o primeiro sulco faríngeo (Fig. 18-18*A*). À medida que as orelhas crescem, a contribuição do primeiro arco é reduzida. O **lóbulo** da orelha é a última parte a se desenvolver. As orelhas começam a se desenvolver na base do pescoço (Fig. 18-18*A* e *B*). Conforme a mandíbula se desenvolve, as orelhas assumem sua posição normal na lateral da cabeça (Fig. 18-22).

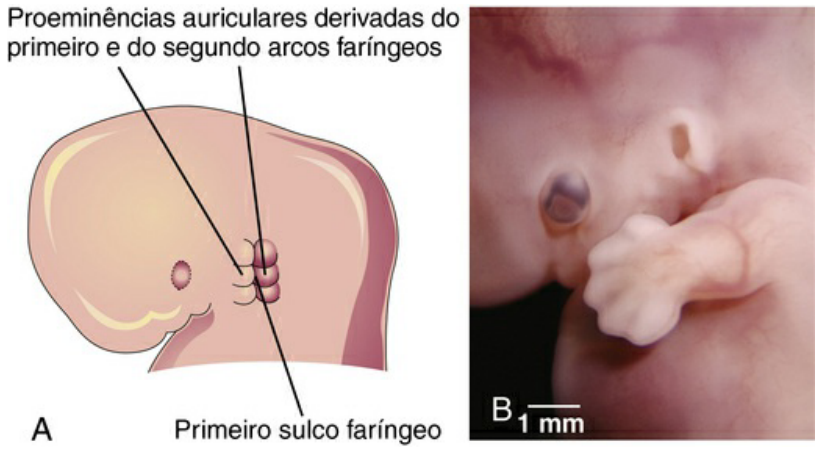


FIGURA 18-18 Desenvolvimento da aurícula externa, que é a parte da orelha externa que não está dentro da cabeça. **A**, Com 6 semanas, três proeminências auriculares estão localizadas no primeiro arco faríngeo e três no segundo arco. **B**, Fotografia de um embrião de 7 semanas mostrando a orelha externa em desenvolvimento.

As partes do pavilhão derivadas do primeiro arco faríngeo são inervadas pelo ramo mandibular do **nervo trigêmeo** (**NC V**); as partes derivadas do segundo arco são inervadas por ramos cutâneos do **plexo cervical**, especialmente pelos **nervos occipital menor e auricular magno**. O nervo do segundo arco faríngeo, o **nervo facial**, tem poucos ramos cutâneos; algumas de suas fibras contribuem para a inervação sensorial da pele da região mastoide e provavelmente em pequenas áreas em ambas as faces do pavilhão auricular.

Surdez congênita

Como a formação da orelha interna é independente do desenvolvimento das orelhas médias e externas, a deficiência auditiva congênita pode resultar do desenvolvimento anormal do aparelho condutor do som das orelhas média e externa ou das estruturas neurossensoriais da orelha interna. Aproximadamente três a cada 1.000 neonatos têm perda auditiva significativa, que podem ser classificadas em muitos subtipos.

A maioria dos tipos de surdez congênita é causada por fatores genéticos, e muitos são os genes responsáveis que já foram identificados. Mutações no gene GJB2 são responsáveis por aproximadamente 50% dos casos de perda auditiva não sindrômica recessiva. A surdez congênita pode estar associada a muitos outros defeitos da cabeça e do pescoço como parte da **síndrome do primeiro arco** (Capítulo 9, Fig. 9-14). Anormalidades no martelo e na bigorna estão geralmente associadas a essa síndrome (Capítulo 14, Fig. 14-8*D*). A **infecção por rubéola** durante o período crítico do desenvolvimento da orelha interna, em especial na sétima e oitava semanas, pode causar defeitos do órgão espiral e surdez (Capítulo 20, Tabela 20-6). A **fixação congênita do estribo** resulta em surdez de condução, apesar de o restante da orelha ser normal. Falha na diferenciação do ligamento anular, que fixa a base do estribo à janela oval (*janela do vestíbulo*), resulta em

fixação do estribo ao labirinto ósseo.

Defeitos auriculares

Os defeitos severos da orelha externa são raros, mas pequenas deformidades são comuns. Há uma vasta variação no formato do pavilhão. Quase todos os defeitos auriculares pequenos podem ser ocasionalmente encontrados como caraterística de determinada família. Pequenos defeitos nos pavilhões podem servir de indicador de padrões específicos de defeitos congênitos. Por exemplo, pavilhões são frequentemente anormais e com implantação baixa em bebês com **síndromes cromossômicas** (Fig. 18-19), como a trissomia do 18 (Capítulo 20, Fig. 20-7 e Tabela 20-1), e em bebês afetados pela ingestão da mãe de determinados fármacos (p. ex., trimetadiona) (Capítulo 20, Tabela 20-6).

FIGURA 18-19 Fácies de Potter consiste em orelhas com implantação baixa e um nariz pequeno e curvo associados à agenesia renal e à hipoplasia pulmonar.

Apêndices Auriculares

Apêndices auriculares (apêndices cutâneos) são comuns e podem resultar do desenvolvimento de **proeminências auriculares acessórias** (Fig. 18-20). Os apêndices geralmente aparecem anteriormente ao pavilhão e, com mais frequência, unilateralmente que bilateralmente. Os apêndices, que com frequência apresentam pedículos estreitos, consistem em pele, mas podem conter um pouco de cartilagem.

FIGURA 18-20 Criança com apêndice pré-auricular ou cutâneo.

Ausência do Pavilhão Auricular

A anotia (ausência de pavilhão auricular) é rara, mas está geralmente associada à síndrome do primeiro arco faríngeo. Esse defeito decorre de deficiência na proliferação de mesênquima.

Microtia

A microtia (pavilhão pequeno ou rudimentar) resulta da supressão de proliferação mesenquimal (Fig. 18-21). Esse defeito muitas vezes serve de indicador para defeitos congênitos associados, como a ausência do meato acústico externo (80% dos casos) e anomalias da orelha média. As causas podem ser ambas, genética e ambiental.

FIGURA 18-21 Criança com pavilhão auricular rudimentar (microtia). Ela também tem diversos outros defeitos congênitos.

Seios e Fístulas Pré-auriculares

Depressões cutâneas semelhantes a fossetas ou seios rasos localizam-se, ocasionalmente, em uma área triangular anterior ao pavilhão (Fig. 18-22; Capítulo 9, Fig. 9-9*F*). Os seios são geralmente tubos estreitos ou

fossetas rasas com aberturas puntiformes externas. Alguns seios contêm uma massa cartilaginosa vestigial. Seios pré-auriculares podem estar associados com anomalias internas, como surdez e malformação dos rins. A origem embrionária dos seios auriculares é incerta, mas pode estar relacionada à fusão incompleta das proeminências auriculares ou a uma proliferação anormal de mesênquima e ao fechamento defeituoso da porção dorsal do primeiro sulco faríngeo. A maior parte desse sulco faríngeo normalmente desaparece quando o meato acústico externo se forma.

FIGURA 18-22 Criança com uma fístula auricular relacionada ao primeiro arco faríngeo. Note que no orifício externo da fístula abaixo do pavilhão, a direção ascendente do cateter (no trato sinusal) em direção ao meato acústico externo, e a posição normal do pavilhão.

Outros seios auriculares parecem representar dobras ectodérmicas que são isoladas durante a formação do pavilhão. O seio pré-auricular usualmente é unilateral e envolve o lado direito, e seios pré-auriculares bilaterais são tipicamente familiares. A maioria dos seios é assintomática e tem apenas uma pequena importância estética; no entanto, podem se tornar infectados. As **fístulas auriculares** (canais estreitos) conectando a pele pré-auricular com a cavidade timpânica ou à fossa tonsilar (Capítulo 9, Fig. 9-9*F*) são raras.

Atresia do Meato Acústico Externo

A atresia (obstrução) do meato acústico externo resulta da não canalização do tampão do meato (Figs. 18-23 e 18-24; Fig. 18-17*C*). A parte profunda do meato é geralmente aberta, mas sua parte superficial é bloqueada por tecido ósseo ou fibroso. A maioria dos casos está associada com a *síndrome do primeiro arco* (Capítulo 9, Fig. 9-14). Em geral, há o desenvolvimento anormal do primeiro e segundo arcos faríngeos. O pavilhão é também gravemente afetado, e defeitos nas orelhas média e interna podem ocorrer. A atresia do meato acústico externo pode ocorrer uni ou bilateralmente e, em geral, resulta de herança autossômica dominante.

FIGURA 18-23 Essa criança não possui o meato acústico externo, mas seu pavilhão é normal. Não há abertura no meato acústico externo, mas uma tomografia computadorizada revelou estruturas normais das orelhas média e interna.

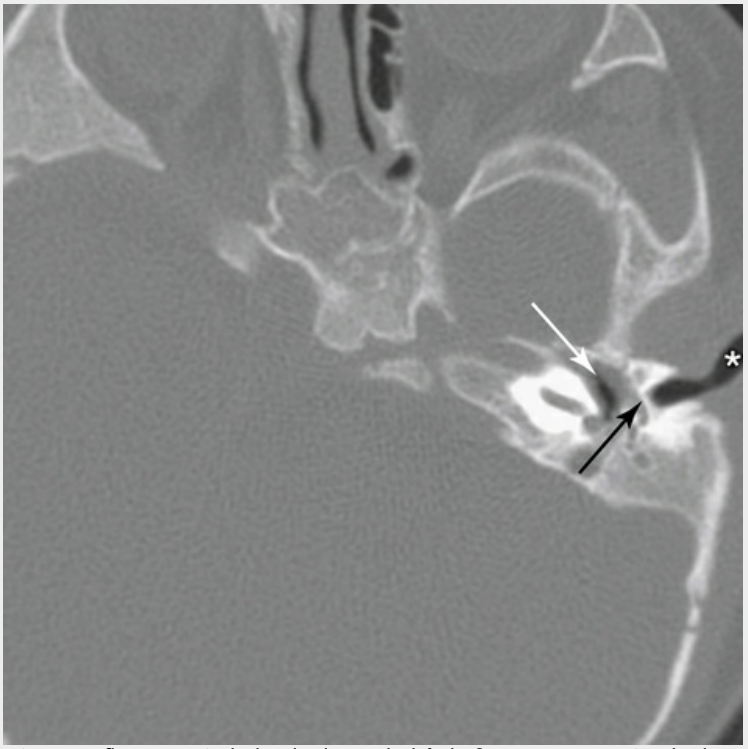


FIGURA 18-24 Imagem por tomografia computadorizada de um bebê de 9 meses com atresia do meato acústico externo (canal auditivo externo) (*) mostrando a placa de atresia óssea (*seta preta*) e a cavidade da orelha média (*seta branca*).

Ausência do Meato Acústico Externo

A ausência de meato acústico externo é rara; geralmente o pavilhão é normal (Fig. 18-23). Esse defeito resulta de falha na expansão interna do primeiro sulco faríngeo e falha no desaparecimento do tampão do meato (Fig. 18-17*C*).

Colesteatoma Congênito

O colesteatoma congênito é um fragmento de células epiteliais queratinizadas que permanece após o nascimento. Os remanescentes embrionários formam um tecido epitelial que aparece como branco, uma estrutura parecida com um cisto, localizada medial e posterior à membrana timpânica. Os restos podem

consistir de células do tampão do meato que foi deslocado durante sua canalização (Fig. 18-17*C*). Foi sugerido que o colesteatoma congênito pode se originar de uma formação epidermoide que normalmente involui na 33ª semana de gestação. Os colesteatomas podem crescer e invadir o osso vizinho.

Resumo do desenvolvimento dos olhos

- A primeira indicação do desenvolvimento dos olhos são os **sulcos ópticos** nas pregas neurais na extremidade craniana do embrião. Os sulcos se formam no início da quarta semana e se aprofundam para formar a cavidade das vesículas ópticas que se projetam do prosencéfalo.
- As **vesículas ópticas** entram em contato com o ectoderma de superfície e induzem o desenvolvimento dos **placoides do cristalino**.
- Conforme o placoide do cristalino se espessa para formar a **fosseta do cristalino** e as **vesículas do cristalino**, as vesículas ópticas se invaginam para formar o **cálice óptico**. A retina deriva das duas camadas do cálice óptico.
- A retina, as fibras do nervo óptico, os músculos e o epitélio da íris, e o corpo ciliar são derivados do **neuroectoderma do prosencéfalo**. O esfíncter e o músculo dilatador da íris se desenvolvem a partir do ectoderma da borda do cálice óptico. O ectoderma da superfície dá origem ao **cristalino** e ao epitélio das glândulas lacrimais, pálpebras, conjuntiva e córnea. O mesênquima forma os músculos do olho, com exceção daqueles da íris, e a todos os tecidos conjuntivos e vasculares na córnea, íris, corpo ciliar, corioide e esclera.
- Os olhos são sensíveis a efeitos teratogênicos de **agentes infecciosos** (p. ex., citomegalovírus). Defeitos de visão podem resultar de infecção de tecidos e órgãos por determinados microrganismos durante o período fetal (p. ex., vírus da rubéola, *Treponema pallidum* [causador da sífilis]).
- A maioria dos defeitos é causada pelo fechamento defeituoso da fissura retiniana durante a sexta semana (p. ex., coloboma da íris).
- Catarata e glaucoma congênito podem resultar de infecções intrauterinas, mas a maioria das cataratas congênitas é hereditária.

Resumo do desenvolvimento das orelhas

- A vesícula ótica se desenvolve a partir do ectoderma da superfície durante a quarta semana. A vesícula desenvolve- se no **labirinto membranoso** da orelha interna.
- A vesícula ótica é dividida em uma *parte utricular dorsal*, que dá origem ao **utrículo**, aos **ductos semicirculares** e ao **ducto endolinfático**, e uma *parte sacular ventral*, que dá origem ao **sáculo** e ao **ducto coclear**. O ducto coclear origina o **órgão espiral**.
- O **labirinto ósseo** se desenvolve a partir do mesênquima adjacente ao labirinto membranoso. O epitélio que reveste a cavidade timpânica, o antro mastóideo e a tuba faringotimpânica deriva do endoderma do **recesso tubotimpânico**, que, por sua vez, se desenvolve a partir da primeira bolsa faríngea.
- Os ossículos da audição se desenvolvem das extremidades dorsais da cartilagem presente nos dois primeiros arcos faríngeos. O epitélio do **meato acústico externo** se origina do ectoderma do primeiro sulco faríngeo.
- A **membrana timpânica** tem três fontes de origem: do endoderma da primeira bolsa faríngea, do ectoderma do primeiro sulco faríngeo e do mesênquima situado entre essas duas camadas.
- A orelha (**pavilhão auricular)** tem origem na fusão das seis **proeminências auriculares**, que se formam a partir de proeminências mesenquimais situadas nas margens do primeiro sulco faríngeo.
- A **surdez congênita** pode resultar de desenvolvimento anormal do labirinto membranoso, do labirinto ósseo ou dos ossículos da audição. A herança recessiva é a causa mais comum de surdez congênita, mas uma **infecção por vírus da rubéola** próximo ao final do período embrionário é a maior causa de desenvolvimento anormal do órgão espiral e de deficiência auditiva.
- Numerosas anomalias de menor importância afetam o pavilhão; no entanto, algumas delas podem alertar os clínicos quanto a possível presença de anomalias associadas de maior relevância (p. ex., defeitos da orelha média). Orelhas severamente malformadas e de baixa implantação estão frequentemente associadas com **anormalidades cromossômicas**, em particular a trissomia do 13 e a trissomia do 18.

Problemas de orientação clínica

Caso 18–1

Um bebê nasceu cego, surdo e com uma doença cardíaca congênita. A mãe teve uma grave infecção viral no início de sua gravidez.

- Qual vírus provavelmente foi responsável pelos defeitos de nascença?
- Qual é a lesão cardíaca congênita comum encontrada em bebês de cujas mães tiveram essa infecção no início da gravidez?
- A história de erupção cutânea durante o primeiro trimestre é um fator essencial no desenvolvimento de doenças embrionárias (embriopatia)?

Caso 18–2

Um bebê nasceu com ptose bilateral.

- Qual é a provável base embrionária para essa condição?
- Há fatores hereditários envolvidos?
- A lesão de que nervo também pode causar ptose congênita?

Caso 18–3

Um bebê tem múltiplas pequenas calcificações no encéfalo, microcefalia e microftalmia. Sabe-se que a mãe consumia carne malpassada.

- Que protozoário está provavelmente envolvido?
- Qual é a base embriológica para os defeitos congênitos do bebê?
- Que conselho o médico deve dar à mãe com relação a futuras gestações?

Caso 18–4

Um bebê do sexo feminino, com deficiência mental, apresenta orelhas de baixa implantação, malformadas; occipício proeminente; e pés em mata-borrão. Suspeitou-se de uma anormalidade cromossômica.

- Qual é o tipo de aberração cromossômica?
- Qual é a causa comum dessa anomalia?
- Qual é a expectativa de vida desse bebê?

Caso 18–5

Um bebê tem um descolamento parcial da retina em um olho. O olho era microftalmico, e houve persistência da extremidade distal da artéria hialoide.

- Qual é a base embrionária do descolamento congênito de retina?
- Qual é o destino usual da artéria hialóidea?

A discussão destes problemas é apresentada no Apêndice, na parte final deste livro.

Bibliografia e leitura sugerida

Barishak, Y. R. *Embryology of the eye and its adnexa*, ed 2. Basel, Switzerland: Karger; 2001.

Bauer, P. W., MacDonald, C. B., Melhem, E. R. Congenital inner ear malformation. *Am J Otol*. 1998; 19:669.

Box, J., Chang, W., Wu, D. K. Patterning and morphogenesis of the vertebrate ear. *Int J Dev Biol*. 2007; 51:521.

Carlson, B. M. *Human embryology and developmental biology*, ed 5. St. Louis: Mosby; 2014.

Chung, H. A., Medina-Ruiz, S., Harland, R. M. Sp8 regulates inner ear development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111:632.

Graw, J. Eye development. *Curr Top Dev Biol*. 2010; 90:343.

Haddad, J., Jr. The ear. congenital malformations. In Kliegman R.M., Stanton B.F., St. Geme J.W., III., et al, eds.: *Nelson textbook of pediatrics*, ed 19, Philadelphia: Saunders, 2011.

Jason, R., Guercio, B. S., Martyn, L. J. Congenital malformations of the eye and orbit. *Otolaryngol Clin North Am*. 2007; 40:113.

Jones K.L., Jones M.C., Campo M.D., eds. Smith's recognizable patterns of human malformation, ed 7, Philadelphia: Saunders, 2013.

Moore, K. L., Dalley, A. F., Agur, A. M.R. *Clinically oriented anatomy*, ed 7. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.

Munnamalai, V., Fekete, D. M. Wnt signaling during cochlear development. *Semin Cell Dev Biol*. 2013; 24:480.

Olitsky, S. E., Hug, D., Plummer, L. S., et al. Disorders of the eye: growth and development. In Kliegman R.M., Stanton B.F., Geme St., et J.W., III., et al, eds.: *Nelson textbook of pediatrics*, ed 19, Philadelphia: Saunders, 2011.

O'Rahilly, R. The early development of the otic vesicle in staged human embryos. *J Embryol Exp Morphol*. 1963; 11:741.

O'Rahilly, R. The prenatal development of the human eye. *Exp Eye Res*. 1975; 21:93.

Porter, C. J.W., Tan, S. W. Congenital auricular anomalies: topographic anatomy, embryology, classification, and treatment strategies. *Plast Reconstr Surg*. 2005; 115:1701.

Rodriguez-Vázquez, J. F. Development of the stapes and associated structures in human embryos. *J Anat*. 2005; 207:165.

Sellheyer, K. Development of the choroid and related structures. *Eye*. 1990; 4:255.

Smith, A. N., Radice, G., Lang, R. A. Which FGF ligands are involved in lens induction? *Dev Biol*. 2010; 337:195.

Thompson, H., Ohazama, A., Sharpe, P. T., et al. The origin of the stapes and relationship to the otic capsule and oval window. *Dev Dynam*. 2012; 241:1396.

Wilson, E., Saunders, R., Trivedi, R. *Pediatric ophthalmology: current thought and a practical guide*. New York: Springer; 2008.

CAPÍTULO 19

Sistema Tegumentar

Desenvolvimento da Pele e seus Anexos
- Epiderme
- Derme
- Glândulas
- Glândulas Mamárias
- Pelos
- Unhas
- Dentes

Resumo do Sistema Tegumentar

Problemas de Orientação Clínica

O sistema tegumentar é composto pela pele e seus anexos: glândulas sudoríparas, unhas, pelos, glândulas sebáceas, músculos eretores dos pelos, glândulas mamárias e dentes.

Desenvolvimento da pele e seus anexos

A pele, que é a cobertura protetora externa do corpo, é um órgão complexo e o maior órgão do corpo. A pele é formada por duas camadas (Fig. 19-1):

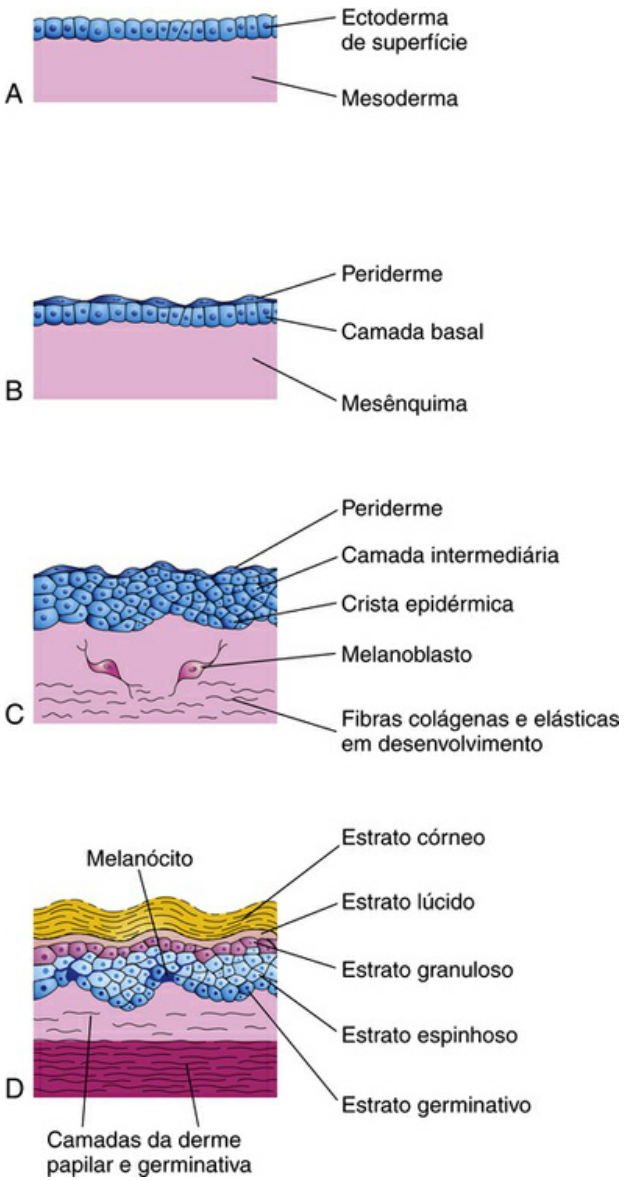


FIGURA 19-1 Estágios sucessivos do desenvolvimento da pele. **A**, Com 4 semanas. **B**, Com 7 semanas. **C**, Com 11 semanas. **D**, Neonato. Observe os melanócitos na camada basal da epiderme; seus processos se estendem entre as células epidérmicas para supri-las com melanina.

- A **epiderme** é um tecido epitelial de superfície que é derivado do ectoderma embrionário de superfície.
- A **derme**, que está subjacente à epiderme, é uma camada profunda, composta de tecido conjuntivo denso não modelado que é derivado do **mesênquima**.

As interações **ectodermais** (epiderme) e **mesenquimais** (derme) envolvem mecanismos de indução mútua que são mediadas por um conjunto conservado de moléculas sinalizadoras, incluindo WNT, fator de crescimento fibroblástico (FGF), fator de crescimento transformador β (TGF-β) e *sonic hedgehog* (SHH). As estruturas da pele variam de uma parte do corpo para outra. Por exemplo, a pele das pálpebras é fina e macia com pelos finos, enquanto a pele das sobrancelhas é grossa e com pelos grossos. A **pele do embrião** de 4 a 5 semanas consiste em uma única camada de **ectoderma de superfície** sobrejacente ao mesoderma (Fig. 19-1*A*).

Epiderme

O crescimento da epiderme ocorre em estágios e aumenta sua espessura. O primórdio da epiderme é uma camada única de células ectodérmicas de superfície (Fig. 19-1*A*). Essas células proliferam e formam uma camada de epitélio estratificado, a **periderme**, e uma camada basal (Fig. 19-1*B* e *C*). As **células da periderme** sofrem contínua **queratinização** (formação de queratina ou desenvolvimento de camada córnea) e **descamação** (desprendimento de **cutícula**, a camada externa e fina), e elas são substituídas por células oriundas da camada basal. As **células peridérmicas descamadas** formam parte de uma substância branca gordurosa (***vernix caseosa***) que recobre a pele do feto (Fig. 19-3). Durante o período fetal, a *vernix* protege a pele em desenvolvimento de

exposição constante ao líquido amniótico com seu alto conteúdo de urina, sais biliares e células mortas. A *vernix* gordurosa também facilita o nascimento do feto.

A camada basal da epiderme torna-se o **estrato germinativo** (Fig. 19-1*B* e *D*), que produz as novas células das camadas mais superficiais. Em torno da 11ª semana, as células do estrato germinativo formam uma **camada intermediária** (Fig. 19-1*C*). A substituição das células peridérmicas continua até aproximadamente a 21ª semana; depois disso, a *periderme desaparece* e o **estrato córneo** se forma a partir do **estrato lúcido** (Fig. 19-1*D*).

A proliferação de células no estrato germinativo também forma as ***cristas epidérmicas*** que se estendem na derme em desenvolvimento (Fig. 19-2). Essas cristas começam a aparecer em embriões de 10 semanas e estão estabelecidas permanentemente em torno da 19ª semana. As cristas das mãos aparecem aproximadamente uma semana antes das cristas dos pés.

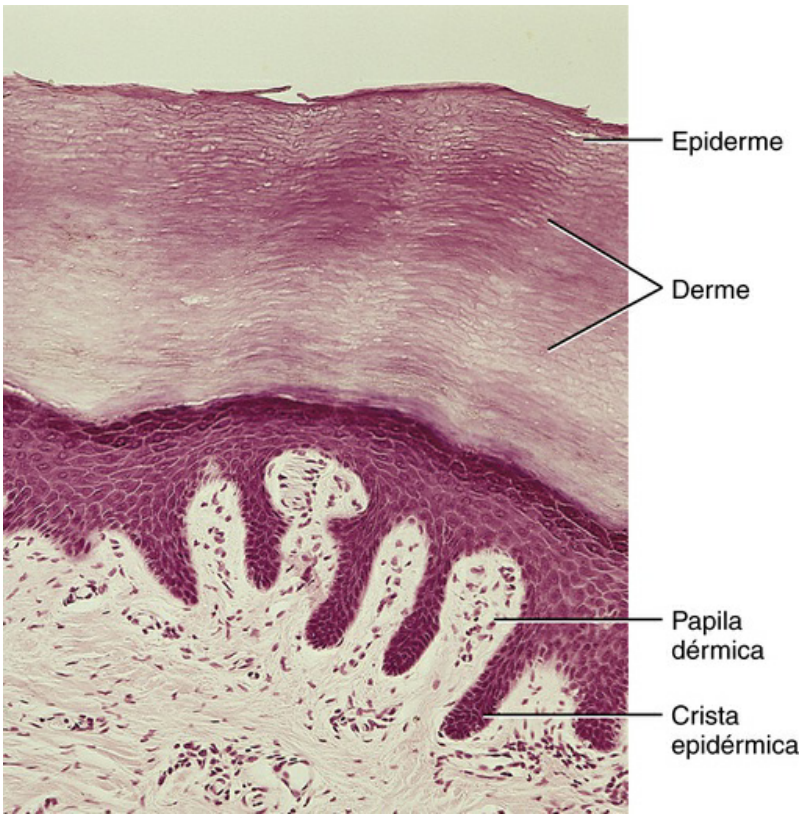


FIGURA 19-2 Micrografia de luz de pele grossa (×132). Observe a epiderme, a derme e as papilas dérmicas interdigitando- se com as cristas epidérmicas. (De Gartner LP, Hiatt JL: Color textbook of histology, ed 2nd, Philadelphia, 2001, Saunders.)

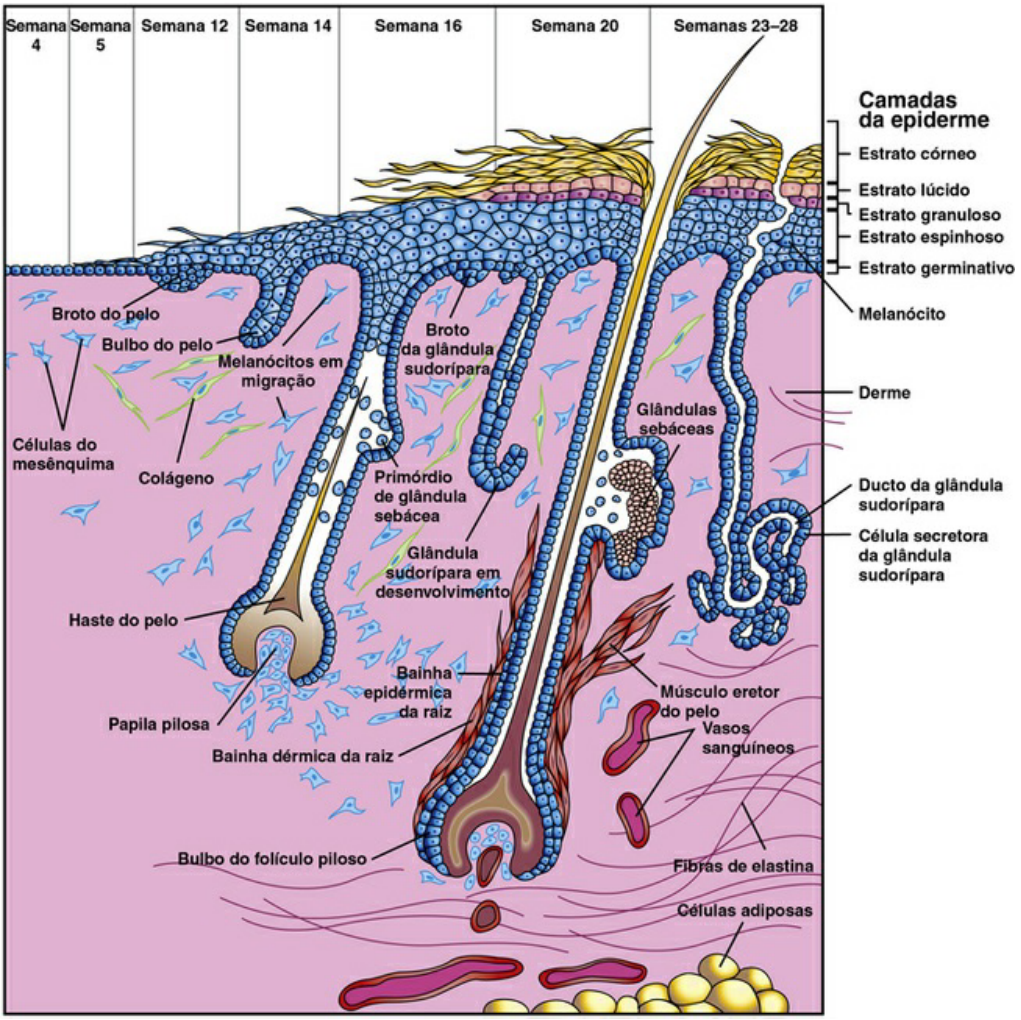


FIGURA 19-3 Estágios sucessivos de desenvolvimento de pelos, glândulas sebáceas e músculos eretores dos pelos. As glândulas sebáceas se desenvolvem como uma evaginação da parte lateral do folículo piloso.

As *cristas epidérmicas produzem sulcos* na superfície das palmas e solas, incluindo os dedos (das mãos e dos pés). O tipo de padrão desenvolvido é determinado geneticamente e constitui a base para o exame de digitais em investigações criminais e genética médica. Alterações nos complementos cromossômicos podem afetar o desenvolvimento do padrão das cristas. Por exemplo, aproximadamente 50% dos bebês com síndrome de Down têm padrões distintos em suas mãos e pés que desempenham valor diagnóstico.

No período embrionário posterior, **células da crista neural** migram para o mesênquima da derme em desenvolvimento e se diferenciam em **melanoblastos** (células derivadas da crista neural) (Fig. 19-1*C*). Essas células migram para a **junção dermoepidérmica** e se diferenciam em **melanócitos** (células produtoras de pigmento) (Fig. 19-1*D*). A diferenciação de melanoblastos em melanócitos envolve a formação de **grânulos de pigmentos** (**partículas semelhantes a grão**). *A sinalização por moléculas WNT regula esse processo.*

Melanócitos aparecem na pele em desenvolvimento entre 40 e 50 dias, imediatamente depois da migração de células da crista neural. Em caucasianos, os corpos celulares de melanócitos estão usualmente confinados às camadas basais da epiderme (Fig. 19-1*B*); no entanto, os **processos dendríticos dos melanócitos** se estendem entre as células epidérmicas (Fig. 19-1*C*).

Apenas poucas células contendo melanina estão normalmente presentes na derme (Fig. 19-1*D*). Os melanócitos começam a produzir melanina antes do nascimento e a distribuem às células epidérmicas. A formação de pigmento pode ser observada no período pré-natal em epidermes de raças de pele escura; no entanto, há pouca evidência dessa atividade em fetos de pele clara. A quantidade relativa de melanina no interior dos melanócitos está relacionada às diferentes cores de pele.

A transformação do ectoderma de superfície na **epiderme definitiva**, com múltiplas camadas, é decorrente de contínuas interações indutivas com a derme. A pele é classificada como grossa ou fina com base na espessura da epiderme.

- A **pele grossa** cobre as palmas das mãos e solas dos pés; não possui folículos pilosos, músculos eretores dos pelos e glândulas sebáceas, mas apresenta glândulas sudoríparas.

- A **pele fina** cobre a maior parte do restante do corpo; contém folículos pilosos, músculos eretores dos pelos, glândulas sebáceas e glândulas sudoríparas (Fig. 19-3).

Derme

A derme se desenvolve a partir do mesênquima, que é derivado do mesoderma subjacente ao ectoderma de superfície (Fig. 19-1*A* e *B*). A maior parte do mesênquima que se diferencia em tecido conjuntivo da derme se origina da camada somática do mesoderma lateral; no entanto, parte dele é derivado dos dermátomos dos somitos (Fig. 14-1*C* e *E*). Na 11ª semana, as células do mesênquima começam a produzir fibras colágena e elástica do tecido conjuntivo (Fig. 19-1*D* e 19-3).

Conforme as **cristas epidérmicas** se formam, a derme se projeta na epiderme, formando **papilas dérmicas**, que se interdigitam com as cristas epidérmicas (Fig. 19-2). **Alças capilares de vasos sanguíneos** se desenvolvem em algumas dessas papilas e fornecem nutrição para a epiderme (Fig. 19-3); terminações nervosas sensoriais formam-se em outras papilas. O **desenvolvimento de fibras nervosas aferentes** aparentemente desempenha um papel importante na sequência espacial e temporal de formação de cristas dérmicas. O desenvolvimento de um **padrão em dermátomos** de inervação da pele dos membros está descrito em outro capítulo (Capítulo 16, Fig. 16-10).

Os **vasos sanguíneos da derme** iniciam seu desenvolvimento como estruturas simples, revestidos do endotélio que se diferencia do mesênquima (vasculogênese). Conforme a pele se desenvolve, novos capilares crescem a partir dos vasos primordiais (**angiogênese**). Esses vasos semelhantes a capilares foram observados na derme no final da 5ª semana. Alguns capilares adquirem uma camada muscular através da diferenciação de mioblastos em desenvolvimento no mesênquima circundante e tornam-se arteríolas e artérias. Outros capilares, através dos quais o fluxo de retorno sanguíneo é estabelecido, adquirem uma camada muscular e tornam-se vênulas e veias. À medida que novos vasos sanguíneos se formam, alguns vasos transitórios desaparecem. No final do primeiro trimestre, a organização vascular principal da derme fetal está estabelecida.

Glândulas

As glândulas da pele incluem as glândulas sudoríparas écrinas e apócrinas, as glândulas sebáceas e as glândulas mamárias. São derivadas da epiderme e se desenvolvem na derme.

Glândulas Sebáceas

As glândulas sebáceas são derivadas da epiderme. Brotos celulares se desenvolvem a partir das laterais das **bainhas epidérmicas radiculares dos folículos pilosos** em desenvolvimento (Fig. 19-3). Os brotos invadem o tecido conjuntivo dérmico circundante e se ramificam para formar os primórdios de diversos alvéolos (sacos ocos) e seus ductos associados. As células centrais dos alvéolos se rompem formando uma substância oleosa (**sebo**), que é a secreção das glândulas sebáceas que protegem a pele do feto de fricções e desidratação. A secreção é liberada nos **folículos pilosos** e passa para a superfície da pele, onde se mescla com células peridérmicas descamadas (Fig. 19-3).

As glândulas sebáceas, independentes de folículos pilosos, como aquelas da glande do pênis e dos pequenos lábios, desenvolvem-se como brotos celulares da epiderme que invade a derme.

Glândulas Sudoríparas

Glândulas sudoríparas écrinas tubulares enoveladas estão localizadas na pele de quase todo o corpo. Elas se desenvolvem como brotos celulares da epiderme que crescem no mesênquima subjacente (Fig. 19-3). À medida que os brotos se alongam, suas extremidades enovelam-se para formar o corpo da parte secretora das glândulas (Fig. 19-4). As junções epiteliais das glândulas em desenvolvimento com a epiderme formam os **primórdios dos ductos sudoríparos**. As células centrais desses ductos se degeneram, formando o **lúmen** (canais das glândulas écrinas tubulares). As células periféricas da parte secretora das glândulas se diferenciam em células mioepiteliais e secretoras (Fig. 19-4*D*). Acredita-se que as **células mioepiteliais** sejam células musculares lisas especializadas que auxiliam na liberação de suor pela glândula. As glândulas sudoríparas écrinas começam a funcionar logo após o nascimento.

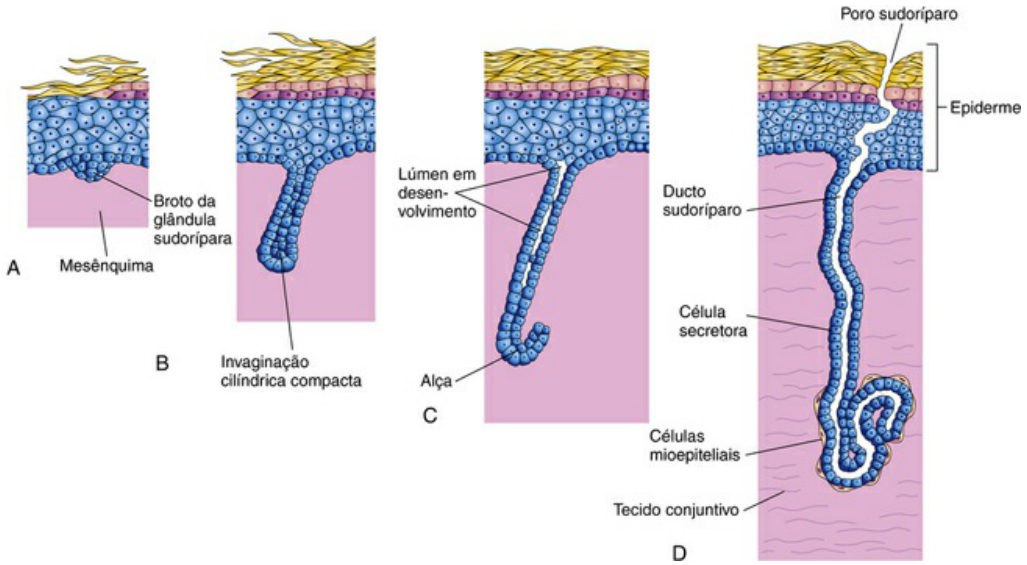


FIGURA 19-4 Estágios sucessivos no desenvolvimento de glândulas sudoríparas. **A** e **B**, Os brotos celulares das glândulas se desenvolvem com aproximadamente 20 semanas como uma protuberância sólida de células epiteliais no mesênquima. **C**, Sua parte terminal se enovela e forma o corpo da glândula. As células centrais se degeneram para formar o lúmen da glândula. **D**, As células periféricas se diferenciam em células secretoras e células mioepiteliais contráteis.

A distribuição das **glândulas sudoríparas apócrinas** grandes estão principalmente restritas às regiões axilares, púbica e perineal e às auréolas (áreas circulares pigmentadas) circundando os mamilos. As glândulas se desenvolvem a partir invaginações do estrato germinativo da epiderme (Fig. 19-3). Como resultado, os ductos dessas glândulas não se abrem para a superfície da pele como o fazem as glândulas sudoríparas écrinas, mas nos canais dos folículos pilosos superficiais à entrada dos ductos das glândulas sebáceas. A secreção pelas glândulas sudoríparas apócrinas é influenciada por hormônios e não se inicia até a puberdade.

Distúrbios de queratinização

Ictiose é o termo geral que é aplicado a um grupo de distúrbios da pele resultantes de uma excessiva **queratinização da pele** (Fig. 19-5*B*). A pele é caracterizada por ressecamento e descamação, que podem envolver toda a superfície do corpo.

FIGURA 19-5 **A**, Criança com hipertricose congênita e hiperpigmentação. Note a pilosidade excessiva nos ombros e nas costas. **B**, Criança com severa queratinização da pele (ictiose) no momento do nascimento.

A **ictiose arlequim** resulta de um distúrbio raro de queratinização que é transmitido como traço autossômico recessivo com a mutação no gene ABCA12. A pele é acentuadamente espessada, rachada e quebradiça. Neonatos afetados precisam de cuidado intensivo e, mesmo assim, mais de 50% têm uma morte

precoce.

Um **bebê colódio** é recoberto por uma membrana espessa e esticada que parece um colódio (um filme protetor) ou pergaminho. A pele membranosa se quebra com os primeiros esforços respiratórios e começa a cair em grandes lâminas. A deficiência de transglutaminase 1 (TGM1) é a causa mais comum. A descamação completa pode demorar diversas semanas, levando ocasionalmente a uma pele de aparência normal.

Ictiose lamelar é um distúrbio autossômico recessivo. O neonato com essa condição pode parecer um bebê colódio à primeira vista; no entanto, a descamação persiste. O crescimento de pelos pode ser reduzido, e o desenvolvimento das glândulas sudoríparas é muitas vezes impedido. Bebês afetados geralmente sofrem muito em climas quentes em função de sua incapacidade para transpirar.

Displasia ectodérmica congênita

A displasia ectodérmica congênita representa um grupo de **distúrbios hereditários** raros envolvendo tecidos derivados do ectoderma. Os dentes estão completamente ou parcialmente ausentes e pelos e unhas são frequentemente afetados. A síndrome **ectrodactilia–ectodérmica – displasia das fendas** é uma condição congênita da pele que é transmitida como traço autossômico dominante. Ela envolve tecidos ectodérmicos e mesodérmicos e consiste em uma **displasia ectodérmica** (desenvolvimento incompleto da epiderme e dos anexos da pele; a pele é lisa e sem pelos). A **displasia** está associada à **hipopigmentação da pele**, cabelos e sobrancelhas escassos, ausência de cílios, distrofia das unhas, hipodontia e microdontia, **ectrodactilia** (ausência de todos ou de parte de um ou mais dedos das mãos ou dos pés) e fenda labial e do palato. *Esse distúrbio parece ser causado por um defeito no gene TP63, que codifica um fator de transcrição.*

Angiomas da pele

Os angiomas são **anomalias vasculares**. Nesse distúrbio do desenvolvimento, vasos sanguíneos ou linfáticos transitórios ou excedentes persistem. Aqueles envolvendo vasos sanguíneos podem ser angiomas predominantemente arteriais, venosos ou **cavernosos**, mas frequentemente são mistos. Angiomas envolvendo vasos linfáticos são chamados de **linfangiomas císticos** ou **higromas císticos** (Capítulo 13, Fig. 13-55). Os angiomas verdadeiros são tumores benignos de células endoteliais que são geralmente compostos por cordões maciços ou ocos; os cordões ocos contêm sangue.

O *nevus flammeus* representa uma mancha plana de coloração rosada ou vermelha em forma de flama, que geralmente aparece na superfície posterior do pescoço. Uma **mancha vinho do Porto** (**hemangioma**) é um angioma maior e mais escuro que o *nevus flammeus* e aparece caracteristicamente na região anterior ou lateral da face ou do pescoço (Fig. 19-6). Está nitidamente demarcada quando localizada próxima ao plano mediano, enquanto o **angioma comum** (mancha vermelho rosada) pode cruzar o plano mediano. Uma mancha vinho do porto na região de distribuição do nervo trigêmeo está em alguns casos associada a um tipo similar de angioma nas meninges do encéfalo e convulsões ao nascimento (**síndrome de Sturge-Weber**). Hemangiomas estão entre as neoplasias benignas mais comuns em bebês e crianças. Quando múltiplos, podem estar associados a hemangiomas internos que afetam as vias aéreas, ou, se localizadas no fígado, podem causar distúrbios hematológicos como o consumo de plaquetas (síndrome de Kasabach-Merritt).

FIGURA 19-6 Hemangioma (mancha vinho do porto) em um bebê. (De Dorland's Illustrated Medical Dictionary, ed 30, Philadelphia, 2003, Saunders.)

Albinismo

No **albinismo generalizado**, que é uma condição autossômica recessiva, a pele, os pelos e a retina não possuem pigmentação; no entanto, a íris geralmente apresenta alguma pigmentação. O albinismo ocorre quando os **melanócitos não produzem melanina** por falta da enzima tirosinase ou outras enzimas pigmentares. No *albinismo localizado* (**piebaldismo**), que é transmitido como um traço autossômico dominante, partes de pele e pelos não possuem pigmentação.

Glândulas Mamárias

As glândulas mamárias são um tipo de glândulas sudoríparas modificadas e altamente especializadas. O desenvolvimento da glândula é similar em embriões dos sexos masculino e feminino. A primeira evidência do desenvolvimento mamário aparece na quarta semana quando as **cristas mamárias** se desenvolvem ao longo de cada lado da superfície ventral do embrião. Essas cristas se estendem da região axilar (axila) à região inguinal (Fig. 19-7*A*). As cristas geralmente desaparecem, com exceção das partes no local das futuras mamas (Fig. 19-7*B*).

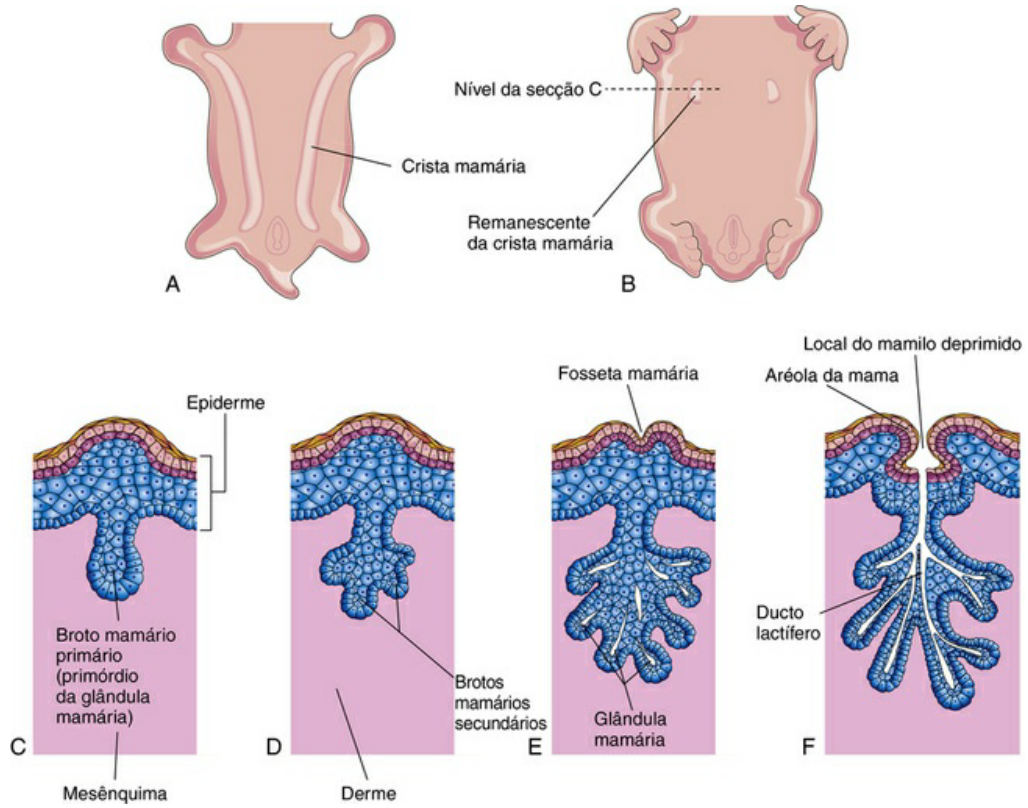


FIGURA 19-7 Desenvolvimento das glândulas mamárias. **A**, Vista ventral de um embrião de aproximadamente 28 dias mostrando as cristas mamárias. **B**, Vista similar com 6 semanas mostrando os remanescentes dessas cristas. **C**, Secção transversal de uma crista mamária no ponto de desenvolvimento de uma glândula mamária. **D-F**, Secções similares mostrando estágios sucessivos de desenvolvimento das mamas entre 12 semanas e o nascimento.

A involução das cristas mamárias remanescentes na quinta semana produz os **brotos mamários primários** (Fig. 19-7*C*). Esses brotos são invaginações da epiderme no mesênquima subjacente. As mudanças ocorrem em resposta à influência indutiva do mesênquima. Cada broto mamário primário dá origem a diversos **brotos mamários secundários**, que se desenvolvem formando os **ductos lactíferos** e suas ramificações (Fig. 19-7*D-E*). A **canalização** (formação de canais) desses brotos é induzida por **hormônios sexuais placentários** que entram na circulação fetal. Esse processo se estende tardiamente no período fetal, e no seu término, cerca de 15 a 19 ductos lactíferos foram formados. O tecido conjuntivo fibroso e a gordura na glândula mamária se desenvolvem a partir do mesênquima circundante.

Durante o período fetal tardio, a epiderme no ponto de origem das glândulas mamárias torna-se deprimida formando **fossetas mamárias** rasas (Fig. 19-7*E*). Os mamilos não estão completamente formados e são deprimidos em neonatos. Logo após o nascimento, os **mamilos** geralmente se erguem das fossetas mamárias em função da proliferação do tecido conjuntivo que circunda a **auréola**, área circular de pele pigmentada em torno dos mamilos. As fibras de músculo liso dos mamilos e auréolas se diferenciam das células do mesênquima adjacente.

As **glândulas mamárias rudimentares** de neonatos dos sexos masculino e feminino são idênticas e frequentemente aumentadas. Alguma secreção (galactorreia) pode ser produzida. Essas mudanças transitórias são causadas pelos hormônios maternos que passam pela membrana placentária atingindo a circulação fetal (Capítulo 7, Fig. 7-7). As mamas de neonatos contêm **ductos lactíferos**, mas não há **alvéolos** que organizados em formato de cacho de uva; esses serão os pontos de secreção do leite.

Nas meninas, as mamas aumentam rapidamente durante a puberdade (Fig. 19-8), principalmente em função do desenvolvimento das glândulas mamárias e do acúmulo de **estroma** fibroso (tecido conjuntivo) e gordura a ele associada. O desenvolvimento completo é atingido por volta de 19 anos (Fig. 19-8*F*). Normalmente, em meninos, os **ductos lactíferos** permanecem rudimentares ao longo de toda a vida.

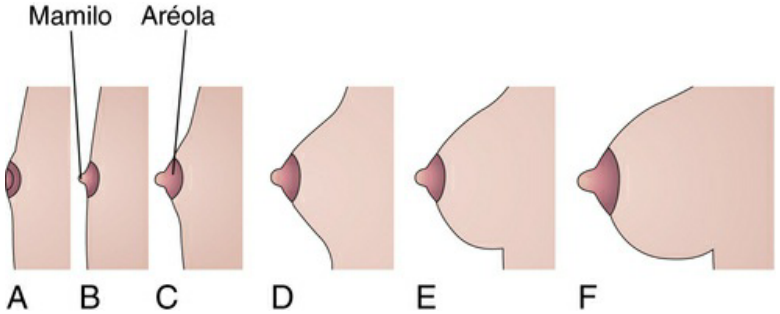


FIGURA 19-8 Esquemas dos estágios sucessivos de desenvolvimento pós-natal das mamas femininas. **A**, Neonato. **B**, Criança. **C**, Início da puberdade. **D**, Final da puberdade. **E**, Jovem adulto. **F**, Mulher grávida. Note que o mamilo é invertido ao nascimento (**A**). Durante a puberdade (12-15 anos), os seios femininos aumentam de tamanho em função do desenvolvimento das glândulas mamárias e do aumento de deposição de gordura.

Diversos fatores de transcrição, incluindo a proteína MYC, que é um fator de transcrição basic-helix-loop-helix, *são essenciais para a formação dos ductos lactíferos e funcionamento das mamas femininas*.

Ginecomastia

Os ductos lactíferos rudimentares em meninos, geralmente, não se desenvolvem no período pós-natal. A **ginecomastia** refere-se ao desenvolvimento dos ductos lactíferos rudimentares no tecido mamário masculino. Durante a puberdade, aproximadamente dois terços dos meninos desenvolvem diversos graus de **hiperplasia** (aumento) das mamas. Essa hiperplasia subaureolar pode persistir por alguns meses ou até 2 anos. Uma diminuição na razão entre testosterona e estradiol é encontrada em meninos com ginecomastia. Aproximadamente 40% dos meninos com **síndrome de Klinefelter** apresentam ginecomastia (Capítulo 20, Fig. 20-9), que está associada a um complemento cromossômico XXY.

Ausência dos mamilos ou mamas

A ausência de mamilos (atelia) ou mamas (amastia) pode ocorrer bilateralmente ou unilateralmente. Esse raro defeito congênito resulta de falha no desenvolvimento ou desaparecimento das cristas mamárias. Também podem resultar de deficiência na formação de brotos mamários. Mais comum é a hipoplasia das mamas, que frequentemente está associada à **agenesia gonadal** (ausência ou falha na formação das gônadas) e à **síndrome de Turner** (Capítulo 20, Fig. 20-4). A **síndrome de Poland** está associada à hipoplasia ou à ausência de mamas ou mamilos (Capítulo 15, Fig. 15-5).

Aplasia das mamas

As mamas femininas após a puberdade frequentemente são de certa forma diferentes em tamanho. Diferenças marcadas são vistas como anomalias porque ambas as glândulas foram expostas aos mesmos hormônios durante a puberdade. Muitas vezes, nesses casos, há desenvolvimento rudimentar associado a músculos da parede torácica, geralmente os **músculos peitorais maiores** (Capítulo 15, Fig. 15-5).

Mamas e mamilos supranumerários

Uma mama extra (**polimastia**) ou mamilo (**politelia**) ocorre em aproximadamente 0,2% a 5,6% da população feminina (Fig. 19-9); é uma condição hereditária. Uma mama ou um mamilo extra geralmente se desenvolvem logo abaixo da mama normal. **Mamilos supranumerários** também são relativamente comuns em meninos, são frequentemente confundidos com sinais de nascença (Fig. 19-10). Politelia está frequentemente associada a outros defeitos congênitos como anomalias renais e urinárias. De forma menos frequente, **mamas ou mamilos supranumerários** aparecem nas regiões axilares e abdominal de meninas. Nessas regiões, mamilos e mamas se desenvolvem a partir de brotos extramamários que se desenvolvem de remanescentes das cristas mamárias. Usualmente se tornam mais evidentes em mulheres quando estão grávidas. Aproximadamente um terço das pessoas afetadas apresentam dois mamilos ou mamas extras. O **tecido mamário supranumerário** raramente ocorre em algum ponto que não ao longo das cristas mamárias. Provavelmente se desenvolvem a partir de tecido que foi deslocado dessas cristas.

FIGURA 19-9 Criança do sexo feminino com um mamilo extra (politelia) no lado esquerdo.

FIGURA 19-10 Homem com politelia (mamilos extras) nas regiões axilares e da coxa. Os *detalhes* são ampliações dos mamilos (*setas*). A *linha tracejada* indica a posição original da crista mamária esquerda.

Mamilos invertidos

Os mamilos, por vezes, não se elevam acima da superfície da pele após o nascimento ou durante a puberdade, e permanecem em sua posição pré-natal (Figs. 19-7*F* e 19-8*A*). Mamilos invertidos podem tornar difícil a amamentação de neonatos ou bebês, mas diversas técnicas de amamentação podem ser utilizadas para reduzir essa dificuldade.

Pelos

Os pelos começam a se desenvolver cedo no período fetal (9-12 semanas), mas eles não se tornam facilmente reconhecíveis até aproximadamente a 20ª semana (Fig. 19-3). Os pelos são observados primeiramente nas sobrancelhas, lábio superior e queixo. Os **folículos pilosos** surgem como proliferações do *estrato germinativo da epiderme* e se estendem na derme subjacente. Os **brotos pilosos** assumem a forma de clava na 12ª semana, formando os **bulbos pilosos** na 14ª semana (Fig. 19-3). As células epiteliais dos bulbos pilosos constituem a **matriz germinativa**, que mais tarde produz as hastes dos pelos.

Os bulbos dos pelos (**primórdios das raízes dos pelos**) são logo invaginados por pequenas **papilas pilosas** do mesênquima (Fig. 19-11; Fig. 19-3). As células periféricas dos folículos pilosos em desenvolvimento formam as **bainhas epiteliais das raízes**, e as células do mesênquima circundante se diferenciam em bainhas dérmicas das raízes. Conforme as células da **matriz germinativa** se proliferam, elas são empurradas para a superfície, onde se tornam queratinizadas para formar as **hastes dos pelos** (Fig. 19-3). Os pelos crescem na epiderme das sobrancelhas e lábios superiores ao final da 12ª semana.

FIGURA 19-11 Micrografia de luz de uma secção longitudinal de um folículo piloso com sua raiz *(R)* e papila *(P)* (×132). (De Gartner LP, Hiatt JL: Color textbook of histology, ed 2, Philadelphia, 2001, Saunders.)

Os primeiros pelos que aparecem são chamados de **lanugo** (penugem). Eles são finos, macios e levemente pigmentados. O lanugo começa a aparecer no final da 12ª semana e fica abundante entre a 17ª e 20ª semana (Fig. 19-3). Esses pelos ajudam a manter a ***vernix caseosa***, que cobre e protege a pele do feto. O lanugo é substituído por pelos mais grossos no período perinatal. Esses pelos persistem por grande parte do corpo, exceto nas regiões axilares e púbicas, sendo substituídos na puberdade, por pelos terminais ainda mais grossos. Em meninos, pelos grossos similares também aparecem na face e com frequência no peito e nas costas.

Melanoblastos migram para os bulbos dos pelos e se diferenciam em **melanócitos** (células produtoras de pigmento) (Fig. 19-3). A **melanina** produzida por essas células é transferida para as células formadoras de pelos na matriz germinativa várias semanas antes do nascimento. O conteúdo relativo de melanina é responsável pelas diferentes cores dos pelos.

Os **músculos eretores dos pelos**, pequenos feixes de fibras de músculo liso, se diferenciam a partir do mesênquima que circunda os folículos pilosos e se prendem às **bainhas radiculares dérmicas dos folículos pilosos** e à **camada papilar da derme**, que se interdigita com a epiderme (Fig. 19-1*D* e 19-3). Contrações dos músculos eretores dos pelos deprimem a pele no local de sua fixação e elevam a pele em torno da haste do pelo, fazendo com que os pelos se levantem ("arrepiem"). Os músculos eretores dos pelos são pouco desenvolvidos nos pelos das regiões axilares e algumas partes das faces. Os pelos que formam sobrancelhas e os cílios não possuem músculos eretores.

Alopecia

A ausência ou perda de cabelos pode ocorrer de forma isolada ou com outros defeitos da pele e seus derivados. A **alopecia congênita** (perda de cabelo) pode ser causada por falha no desenvolvimento de folículos pilosos, ou pode resultar de folículos que produzem cabelos de má qualidade. Até 70% dos homens e 40% das mulheres têm um couro cabelo totalmente ou parcialmente calvo em algum momento da vida. Fatores genéticos e ambientais desempenham um papel na calvície.

Hipertricose

O excesso de pelos resulta do desenvolvimento de **folículos pilosos supranumerários** ou da **persistência do lanugo** que normalmente desaparecem durante o período perinatal. Pode ser um problema localizado (p. ex., nos ombros e costas) ou difuso (Fig. 19-5*A*). A **hipertricose localizada** é frequentemente associada à espinha bífida oculta (Capítulo 17, Fig. 17-14).

Pili torti

Pili torti é um distúrbio familiar no qual os pelos são torcidos e dobrados. Outros defeitos ectodérmicos (p. ex., unhas tortas) podem estar associados a essa condição. *Pili torti* é geralmente identificada entre 2 e 3 anos de vida.

Unhas

As unhas dos pés e das mãos começam a se desenvolver nas pontas dos dedos na 10ª semana, aproximadamente (Fig. 19-12). O desenvolvimento das **unhas das mãos** precede o das **unhas dos pés** por aproximadamente 4 semanas (Capítulo 6, Tabela 6-1). Os primórdios das unhas aparecem como áreas espessadas ou **campos ungueais** de epiderme na extremidade de cada dedo (Fig. 19-12*A*). Posteriormente, esses **campos** migram em direção à superfície dorsal das unhas, levando sua inervação da superfície ventral. Os **campos ungueais** são rodeados lateral e proximalmente por pregas da epiderme, as **pregas ungueais** (Fig. 19-12*B*). As células da prega ungueal proximal crescem sobre os campos ungueais e tornam-se queratinizadas formando as **placas ungueais** (Fig. 19-12*C*).

Tabela 19-1
Erupção e Queda dos Dentes

DENTE	ÉPOCA DE ERUPÇÃO	ÉPOCA DE QUEDA
Decíduos		
Incisivo central	6-8 meses	6-7 anos
Incisivo lateral	8-10 meses	7-8 anos
Canino	16-20 meses	10-12 anos
Primeiro molar	12-16 meses	9-11 anos
Segundo molar	20-24 meses	10-12 anos
Permanentes *		
Incisivo central	7-8 anos	
Incisivo lateral	8-9 anos	
Canino	10-12 anos	
Primeiro pré-molar	10-11 anos	
Segundo pré-molar	11-12 anos	
Primeiro molar	6-7 anos	
Segundo molar	12 anos	
Terceiro molar	13-25 anos	

*Os dentes permanentes não caem.

Dados de Moore KL, Dalley AF, Agur AMR: *Clinically oriented anatomy*, ed 7, Baltimore, 2014, Lippincott Williams & Wilkins, 2014.

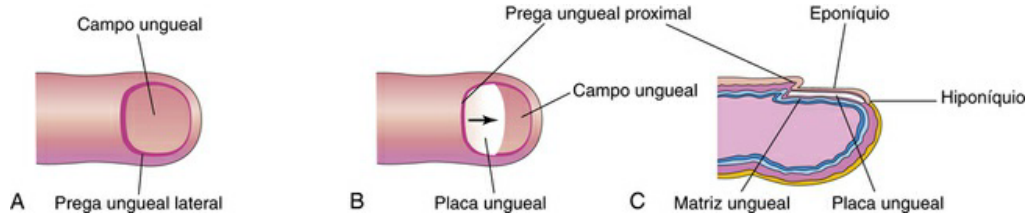


FIGURA 19-12 Estágios sucessivos no desenvolvimento de uma unha. **A**, A primeira indicação de uma unha é um espessamento da epiderme, o campo ungueal, na ponta do dedo. **B**, À medida que a placa ungueal se desenvolve, ela cresce lentamente em direção à ponta do dedo. **C**, A unha da mão atinge a extremidade do dedo por volta da 32ª semana.

A princípio, a unha em desenvolvimento é coberta por uma estreita faixa de epiderme, o **eponíquio** (camada córnea da epiderme). Mais tarde esse degenera, expondo a unha, com exceção de sua base, onde persiste como **cutícula**. A cutícula da unha é uma fina camada da superfície profunda da **prega ungueal proximal** (eponíquio). A pele sob a margem livre da unha é o **hiponíquio** (Fig. 19-12*C*). As unhas das mãos atingem a ponta dos dedos na 32ª semana, aproximadamente; as unhas dos pés alcançam a ponta dos dedos dos pés na 36ª semana, aproximadamente. Unhas que não atingiram as extremidades dos dedos ao nascimento indicam prematuridade.

Anoníquia aplásica

A ausência congênita das unhas dos dedos das mãos ou dos pés é rara. Anoníquia resulta de falha na formação dos campos ungueais ou na falha de formação de placas ungueais pelas pregas ungueais proximais. O defeito congênito é permanente. A **anoníquia aplásica** (desenvolvimento defeituoso ou ausência de unhas) pode estar associada ao desenvolvimento extremamente fraco de pelos e a defeitos nos dentes. A anoníquia pode estar restrita a uma ou mais unhas dos dedos das mãos ou dos pés.

Dentes

Dois conjuntos de dentes se desenvolvem: a dentição primária (**dentes decíduos**) e a dentição secundária

(**dentes permanentes**). Os dentes se desenvolvem a partir do ectoderma oral, mesênquima e células da crista neural (Fig. 19-13*B*). O **esmalte dos dentes** é derivado do ectoderma da cavidade oral; todos os outros tecidos se diferenciam a partir do mesênquima circundante e das células da crista neural (Fig. 19-14*G* e *H*). As células da crista neural são marcadas com informações morfogenéticas antes ou pouco após sua migração da crista neural. *Os mecanismos moleculares e as vias de sinalização envolvem a expressão e os efeitos de FGF, BMP, SHH, TNF e WNT.* À medida que a mandíbula e a maxila crescem para acomodar os dentes em desenvolvimento, a forma da face se altera.

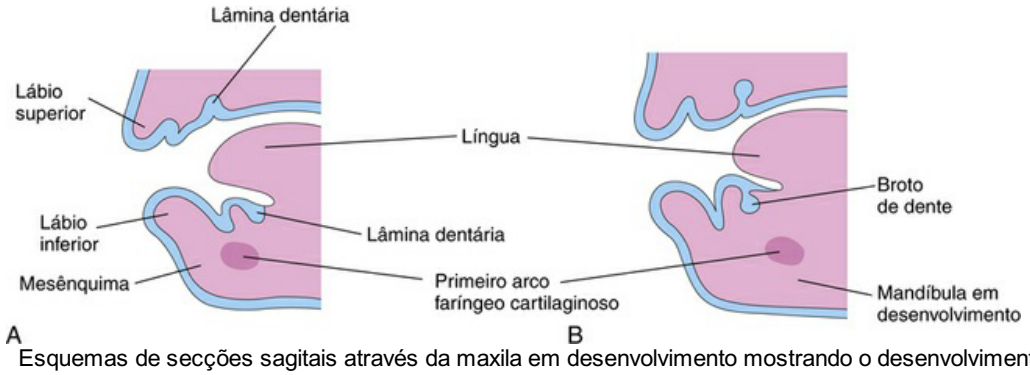


FIGURA 19-13 Esquemas de secções sagitais através da maxila em desenvolvimento mostrando o desenvolvimento inicial dos dentes. **A**, No início da sexta semana, as lâminas dentárias estão presentes. **B**, No final da sexta semana, brotos dos dentes se originam das lâminas.

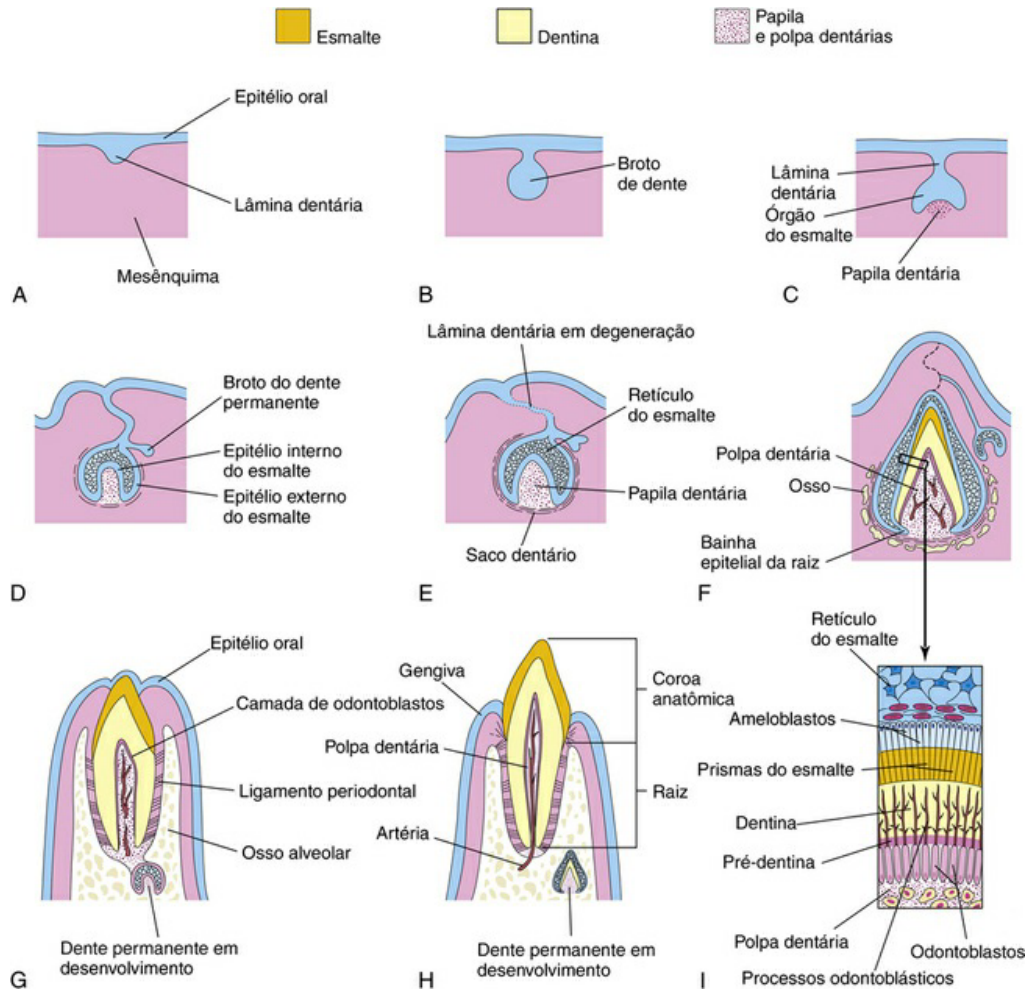


FIGURA 19-14 Desenhos esquemáticos de secções sagitais ilustrando os estágios sucessivos no desenvolvimento e da erupção de um dente incisivo. **A**, Com 6 semanas, a lâmina dentária está presente. **B**, Com 7 semanas, o broto do dente está se desenvolvendo a partir da lâmina dentária. **C**, O estágio em capuz do desenvolvimento do dente ocorre por volta da oitava semana. **D**, Estágio em sino inicial de um dente decíduo e o estágio em broto de um dente permanente estão representados na 10ª semana. **E**, Com 14 semanas, o desenho mostra o estágio em sino avançado do desenvolvimento do dente. A conexão (lâmina dentária) do dente com o epitélio oral está degenerando. **F**, Com 28 semanas, as camadas de esmalte e dentina podem ser vistas. **G**, Com 6 meses de nascimento, são mostrados os estágios iniciais da erupção dentária. **H**, Com 18 meses de nascimento, a erupção do dente incisivo decíduo está completa. O dente incisivo permanente tem uma coroa bem desenvolvida. **I**, Secção através de um dente em desenvolvimento mostrando ameloblastos (produtores de esmalte) e odontoblastos (produtores de dentina).

A **odontogênese** (desenvolvimento dos dentes) é uma propriedade do epitélio oral (Fig. 19-14*G*). O desenvolvimento é um processo contínuo envolvendo indução recíproca entre mesênquima induzido pela crista neural e o epitélio oral sobrejacente (Fig. 19-14*A*). Geralmente, é dividido em estágios para propósitos descritivos com base na aparência dos dentes em desenvolvimento. Os primeiros brotos dos dentes aparecem na região mandibular anterior (Figs. 19-13*B* e 19-14*B*); posteriormente o desenvolvimento dos dentes acontece na região maxilar anterior e então progride posteriormente nas duas arcadas.

O desenvolvimento dos dentes prossegue por anos após o nascimento (Tabela 19-1). A primeira indicação de desenvolvimento dos dentes ocorre logo na sexta semana como um espessamento do epitélio oral (Fig. 19-13*A*). Essas bandas em forma de U (**lâmina dentária**) acompanham a curvatura das arcadas primitivas (Fig. 19-14*A*).

Estágio de Broto do Dente em Desenvolvimento

Cada lâmina dentária (Fig. 19-13*A*) desenvolve 10 centros de proliferação a partir dos quais protuberâncias (**brotos dentários**) crescem no mesênquima subjacente (Fig. 19-13*B* e 19-14*A*-*C*). Esses brotos se desenvolvem para formar os **dentes decíduos** (Tabela 19-1). Os brotos dentários para os dentes permanentes que possuem predecessores decíduos começam a aparecer com cerca de 10 semanas a partir de profundas extensões das lâminas dentárias (Fig. 19-14*D*). Eles se desenvolvem na face *lingual* (próximos à língua) em relação aos **brotos dentários decíduos**.

Os molares permanentes não têm predecessores decíduos e se desenvolvem como brotos a partir de extensões posteriores das **lâminas dentárias** (faixas horizontais). Os brotos dos dentes permanentes surgem em

tempos diferentes, a maioria durante o período fetal (Fig. 19-1*D*). *Os brotos para os segundo e terceiro molares permanentes se desenvolvem após o nascimento*. Os dentes decíduos apresentam coroas bem desenvolvidas ao nascimento (Fig. 19-14*H*), enquanto os dentes permanentes permanecem como brotos dentários (Tabela 19-1).

Estágio de Capuz do Desenvolvimento Dentário

Conforme cada broto dentário é invaginado por mesênquima (primórdio da papila dentária e do folículo dentário), os brotos assumem formato de capuz (Fig. 19-15; Fig. 19-14*C*). A parte ectodérmica do dente em desenvolvimento, que é o **órgão do esmalte** (massa de células ectodérmicas originadas a partir da lâmina dentária), produzem o esmalte (Fig. 19-14*E* e *G*). A parte interna de cada dente em forma de capuz (**papila dentária**) é o primórdio da dentina e da polpa dentária (Fig. 19-14*E*). Juntos, a papila dentária e o órgão do esmalte formam o broto dentário. A *camada celular externa* do órgão do esmalte é o **epitélio externo do esmalte**, e a *camada celular interna*, revestindo a papila, é o **epitélio interno do esmalte** (Fig. 19-14*D*).

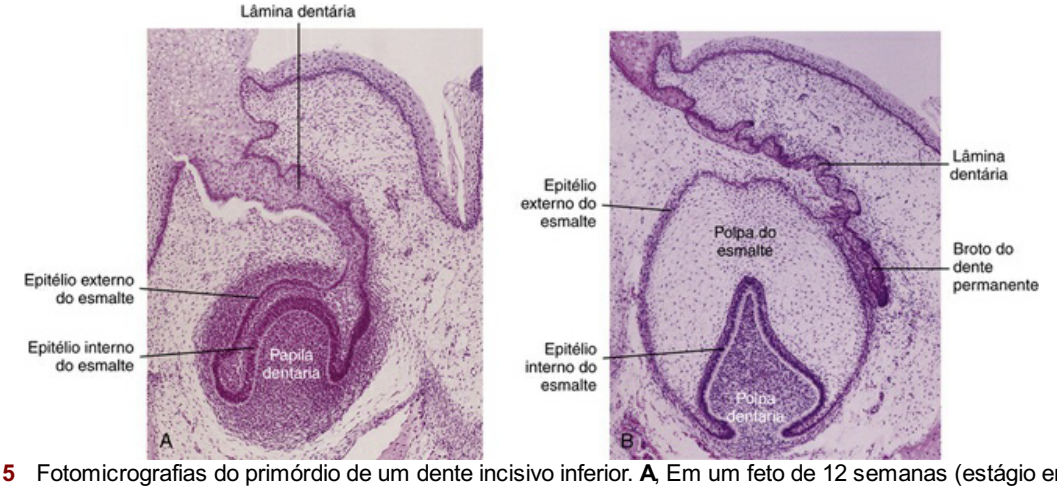


FIGURA 19-15 Fotomicrografias do primórdio de um dente incisivo inferior. **A**, Em um feto de 12 semanas (estágio em sino inicial). Um órgão do esmalte em forma de capuz se formou, e a papila dentária está se desenvolvendo abaixo dele. **B**, Primórdio de um dente incisivo inferior em um feto de 15 semanas (estágio em sino avançado). Observe as camadas interna e externa de esmalte, a papila dentária e o broto do dente permanente. (De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: Color atlas of clinical embryology, ed 2, Philadelphia, 2000, Saunders, 2000.)

O núcleo central de células frouxamente organizadas entre as camadas de epitélio do esmalte é o **retículo do esmalte** ou retículo estrelado (Fig. 19-14*E*). À medida que o órgão do esmalte e a papila dentária se desenvolvem, o mesênquima que circunda o dente em desenvolvimento se condensa para formar o **saco dentário** (folículo dentário), uma estrutura capsular vascularizada (Fig. 19-14*E*). O saco dentário é o primórdio do **cimento** e do **ligamento periodontal** (Fig. 19-14*G*). O cimento é um tecido conjuntivo mineralizado, semelhante a osso, cobrindo a raiz do dente. O **ligamento periodontal**, que é derivado das células da crista neural, é um tecido conjuntivo vascular especializado que circunda a raiz do dente, prendendo-o ao osso alveolar (Fig. 19-14*G*).

Estágio de Sino do Desenvolvimento Dentário

Conforme o **órgão do esmalte** se diferencia, o dente em desenvolvimento assume o formato de sino (Fig. 19-15; Fig. 19-14*D* e *E*). As células do mesênquima na **papila dentária** adjacente ao epitélio interno do esmalte se diferenciam em **odontoblastos** (células produtoras de dentina), que produzem pré-dentina e a depositam junto ao epitélio (Fig. 19-14*G*). Mais tarde, a **pré-dentina** se calcifica e torna-se a **dentina**, segundo tecido mais duro no corpo. À medida que a dentina se espessa, os odontoblastos retrocedem em direção ao centro da papila dentária; no entanto, seus processos citoplasmáticos digitiformes (**processos odontoblásticos**) permanecem envolvidos em dentina (Fig. 19-16; Fig. 19-14*F* e *I*).

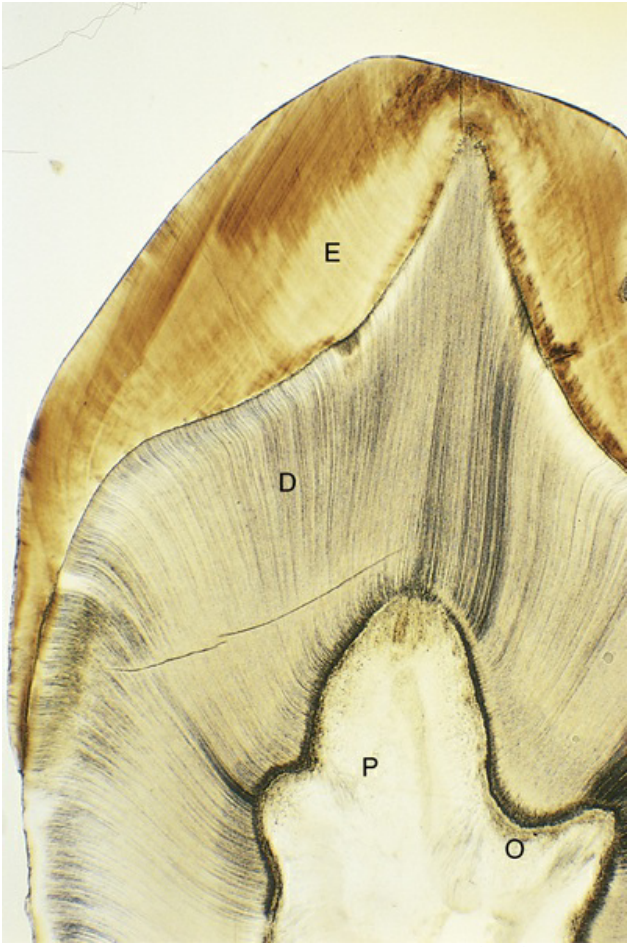


FIGURA 19-16 Fotomicrografia de uma secção da coroa e do colo de um dente (×17). Observe o esmalte *(E)*, a dentina *(D)*, a polpa dentária *(P)* e os odontoblastos *(O)*. (De Gartner LR, Hiatt JL: Color textbook of histology, ed 2, Philadelphia, 2001, Saunders.)

Células do epitélio interno do esmalte se diferenciam em **ameloblastos** (células da camada interna do órgão do esmalte) sob a influência dos odontoblastos, que produzem esmalte na forma de prismas (bastonetes) sobre a dentina (Fig. 19-14*I*). Conforme o esmalte cresce, os ameloblastos migram para o epitélio externo do esmalte (Fig. 19-15*A* e *B*). O esmalte é o tecido mais duro do corpo; ele recobre e protege a dentina contra fraturas (Fig. 19-16). A cor translúcida do esmalte é baseada na espessura e cor da dentina subjacente. A formação do esmalte e da dentina começa na cúspide (ponta) do dente e progride em direção à futura raiz.

A **raiz do dente** começa a se desenvolver depois que a formação da dentina e do esmalte já está bem adiantada (Fig. 19-17; Fig. 19-14*H*). Os epitélios interno e externo do esmalte se juntam no **colo do dente** (junção cimento- esmalte), onde formam uma prega, a **bainha epitelial da raiz** (Figs. 19-14*F* e 19-15). Essa bainha cresce no mesênquima e inicia a formação da raiz.

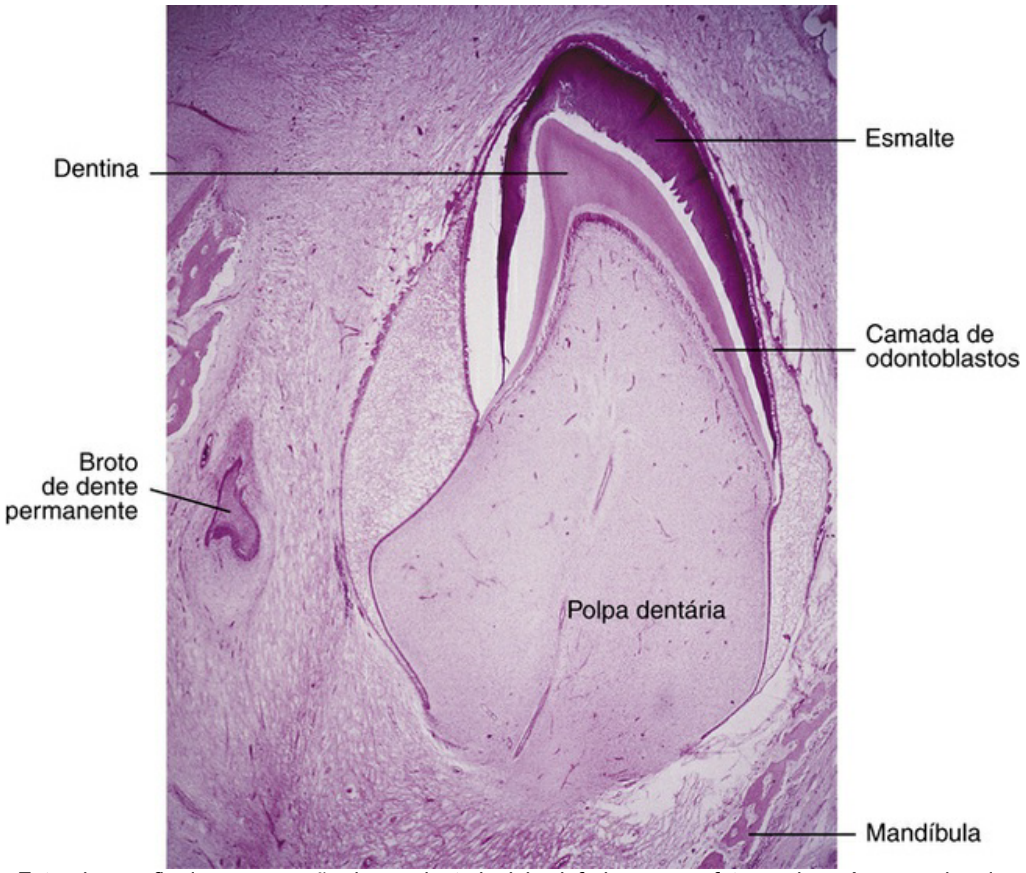


FIGURA 19-17 Fotomicrografia de uma secção de um dente incisivo inferior em um feto maduro. As camadas do esmalte e da dentina e a polpa estão claramente delimitadas. (De Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: Color atlas of clinical embryology, ed 2, Philadelphia, 2000, Saunders.)

Os **odontoblastos** adjacentes à bainha epitelial da raiz formam a dentina que é contínua com a da coroa do dente. À medida que a dentina cresce, reduz a **cavidade da polpa** à um estreito **canal da raiz** por onde os vasos e nervos passam (Fig. 19-14*H*). As células internas do saco dentário diferenciam-se em **cimentoblastos**, que produzem cimento que é restrito à raiz. Cimento é depositado sobre a dentina da raiz e junta-se ao esmalte no **colo de dente**, a parte constrita do dente, entre a coroa e a raiz (Fig. 19-14*H*).

Conforme os dentes se desenvolvem e as maxilas se ossificam, as células externas do **saco dentário** também se tornam ativas na formação óssea (Fig. 19-14*E*). Cada dente logo se torna cercado por osso, exceto sobre a coroa (Fig. 19-14*G* e *H*). O dente é preso em seu **alvéolo** (cavidade óssea) pelo forte **ligamento periodontal**, um derivado do saco dentário (Fig. 19-14*G* e *H*). Algumas fibras desse ligamento estão envolvidas no cimento da raiz; outras fibras estão presas à parede óssea do alvéolo.

Erupção do Dente

Conforme os **dentes decíduos** se desenvolvem, eles começam um movimento lento e contínuo em direção à **cavidade oral**, que é a estreita fenda entre os dentes e a gengiva (Fig. 19-14*G*). Esse processo (**erupção**) resulta na emersão do dente a partir do folículo dentário na maxila para sua posição funcional na boca. Os **dentes mandibulares** geralmente irrompem antes dos **dentes maxilares**, e, usualmente, os dentes em meninas irrompem mais cedo do que os de meninos. A dentição de uma criança contém **20 dentes decíduos**. À medida que a raiz do dente cresce, sua coroa gradualmente irrompe através do **epitélio oral** (Fig. 19-14*G*). A parte da mucosa oral localizada em torno da coroa irrompida torna-se a **gengiva** (Fig. 19-14*H*).

O tempo normal para erupção dos dentes decíduos é do sexto ao 24° mês (Tabela 19-1). Os dentes mediais mandibulares (**dentes incisivos centrais**) irrompem tipicamente entre o sexto e o oitavo mês, mas o processo pode não se iniciar até o 12° ou o 13° mês em algumas crianças. Apesar disso, todos os 20 dentes decíduos estão geralmente presentes no final do segundo ano de vida de uma criança saudável. A erupção atrasada de todos os dentes pode indicar um distúrbio sistêmico ou nutricional como **hipopituitarismo** (diminuição na atividade do lobo anterior da hipófise) ou **hipotireoidismo** (diminuição na produção de hormônios da tireoide).

A **dentição permanente** consiste em 32 dentes. Os dentes permanentes se desenvolvem de maneira similar ao descrito para os dentes decíduos. Conforme os dentes permanentes crescem, a raiz do dente decíduo

correspondente é gradualmente reabsorvida pelos **osteoclastos** (odontoclastos). Consequentemente, quando o dente decíduo cai, este consiste apenas em coroa e parte superior da raiz. Os dentes permanentes geralmente começam a irromper durante o sexto ano de vida e continuam a aparecer até o início da idade adulta (Fig. 19-18; Tabela 19-1).

FIGURA 19-18 Crânio de uma criança de 4 anos de idade. Os ossos foram removidos da mandíbula e da maxila para expor a relação dos dentes permanentes em desenvolvimento com os dentes decíduos irrompidos.

A forma da face é afetada pelo desenvolvimento dos **seios paranasais** (cavidades cheias de ar nos ossos da face) e pelo crescimento do maxilar e da mandíbula para acomodar os dentes (Capítulo 9, Fig. 9-26). O espessamento dos **processos alveolares** (cavidades ósseas que suportam os dentes) aumenta o comprimento do rosto durante a infância.

Dentes natais

Neonatos podem apresentar um ou mais **dentes irrompidos ao nascimento** (**dentes natais**). Esses dentes são geralmente os incisivos inferiores. Um ou mais dentes podem também irromper no período neonatal (até 4 semanas); eles são chamados de **dentes neonatais**. Dentes natais são observados em 1 a cada 2.000 neonatos. Essa anomalia é frequentemente transmitida como um traço autossômico dominante. Apenas as coroas dos dentes são calcificadas, e suas raízes são geralmente soltas. Esses dentes podem causar desconforto materno durante o aleitamento, e o neonato pode ter sua língua lacerada, ou o dente pode se soltar e ser aspirado; por essas razões, dentes natais são geralmente extraídos. Como são dentes decíduos que irromperam de forma prematura, espaçadores podem ser necessários para prevenir a sobreposição dos outros dentes.

Hipoplasia do esmalte

A **formação defeituosa do esmalte** causa fossetas e fissuras no esmalte dos dentes (Fig. 19-19 e 19-20*A*). Esses defeitos resultam de distúrbios temporários na formação de esmalte. Vários fatores (p. ex., deficiência nutricional, tratamento com tetraciclinas, doenças infecciosas como o sarampo) podem afetar os ameloblastos, que são os **produtores de esmalte**. O **raquitismo** durante o período crítico de desenvolvimento dos dentes (6-12 semanas) é uma causa comum de hipoplasia do esmalte. O raquitismo, uma doença comum em crianças deficientes em vitamina D, é caracterizado por *distúrbios da ossificação nas placas de cartilagem epifisária* e pela desorientação de células na metáfise (Fig. 14-4*E*).

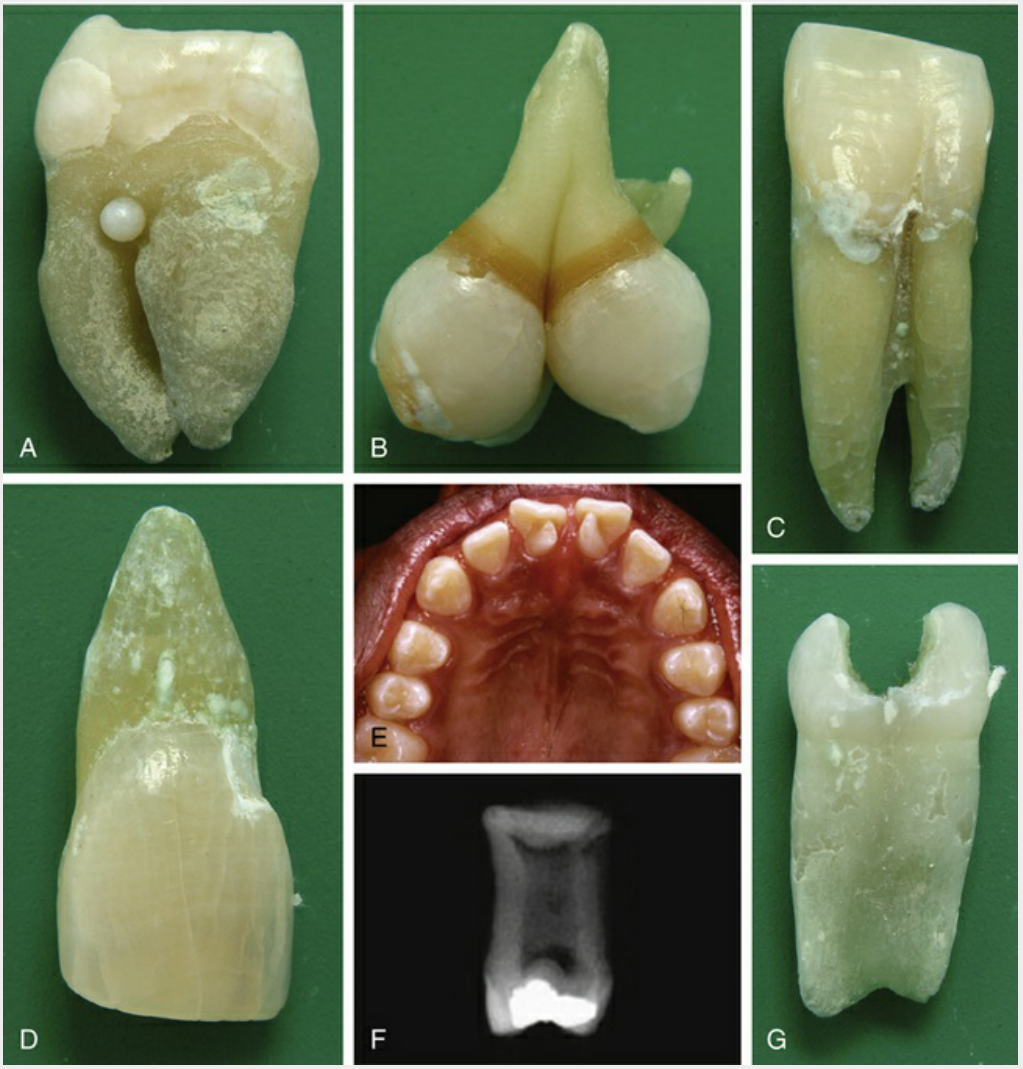


FIGURA 19-19 Anomalias comuns dos dentes. **A**, Pérola de esmalte (com bifurcação do terceiro molar maxilar permanente). **B**, Geminação e mancha de tetraciclina (terceiro molar maxilar). **C**, Fusão de dentes permanentes incisivos central e lateral mandibulares. **D**, Raiz anormalmente curta (microdontia do incisivo central permanente do maxilar). **E**, Dente invaginado (cúspide em garra na superfície lingual do incisivo central permanente do maxilar). **F**, Taurodontismo (radiografia da superfície mesial do segundo molar permanente do maxilar). **G**, Fusão (dentes incisivos primários central e lateral).

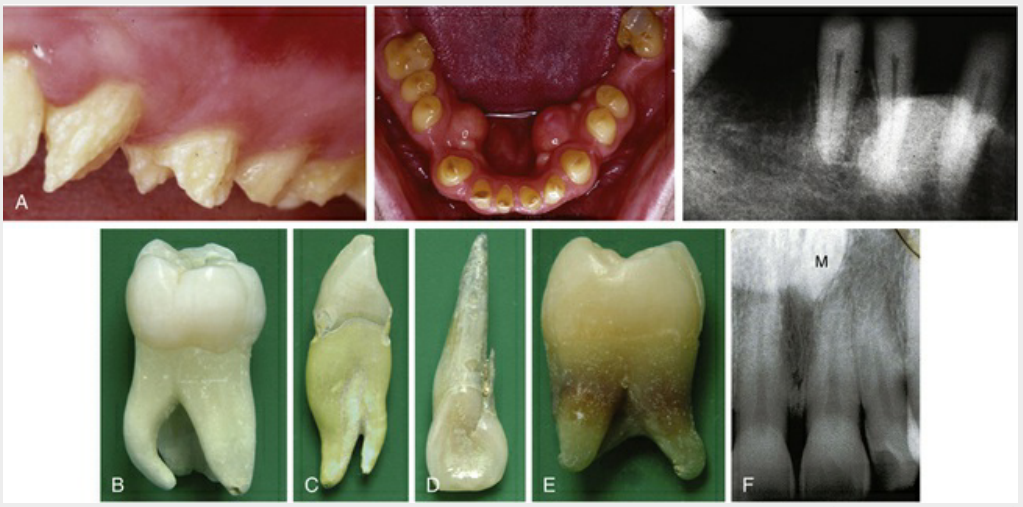


FIGURA 19-20 Mais anomalias comuns dos dentes. **A**, Amelogênese imperfeita. **B**, Raiz extra (molar mandibular). **C**, Raiz extra (canino mandibular). **D**, Raiz acessória (incisivo lateral maxilar). As raízes extras representam um desafio para o tratamento de canal ou para extração. **E**, Mancha de tetraciclina (raiz do terceiro molar maxilar). **F**, Um dente supranumerário mediano (*mesiodens [M]*) localizado próximo ao ápice do incisivo central. A prevalência de dentes supranumerários na população, em geral, é de 1% a 3%.

Variações da Forma dos Dentes

Dentes de formato anormal são relativamente comuns (Figs. 19-19 e 19-20*A-E*). Ocasionalmente, há uma massa esférica de esmalte (**pérola de esmalte**) na raiz de um dente, que está separada do esmalte da coroa (Fig. 19-19*A*). A pérola é formada por **grupos de ameloblastos aberrantes**. Em outros casos, os dentes incisivos laterais do maxilar podem apresentar uma forma afilada.

A **sífilis congênita** afeta a diferenciação dos dentes permanentes, resultando em incisivos com fendas centrais em sua extremidade incisiva. Os molares também são afetados e são chamados de **molares em amora** em função de seu formato característico.

Anormalidade numérica dos dentes

Um ou mais **dentes supranumerários** (*mesiodens*) podem se desenvolver, ou o número normal de dentes pode deixar de se formar (Fig. 19-20*F*). Muitos estudos relatam uma maior prevalência, de anormalidade numérica de dentes, em meninas. Dentes supranumerários geralmente se desenvolvem na área dos incisivos maxilares e podem alterar a posição e erupção dos dentes normais. Os dentes extras normalmente irrompem posteriormente aos dentes normais (ou podem não irromper) e na maioria dos casos são assintomáticos.

Na **anodontia parcial**, um ou mais dentes estão ausentes; esse traço é frequentemente familiar. Na **anodontia total**, nenhum dente se desenvolve; essa é uma condição extremamente rara. Ela está geralmente associada a uma **displasia ectodérmica** (defeito congênito dos tecidos ectodérmicos). Ocasionalmente, um broto de dente pode se dividir parcial ou totalmente em dois dentes separados.

Um broto de dente parcialmente dividido é chamado de **geminação**. O resultado é uma **macrodontia** (dente grande) com um sistema de canal da raiz em comum; dentes pequenos (**microdontia**) também podem ocorrer. Se o broto do dente se divide completamente formando dois dentes separados, o resultado é a geminação, com um dente adicional na dentição. A fusão de dois dentes resulta em um dente a menos na dentição. A condição pode ser diferenciada da geminação por meio de radiografia na qual **dois sistemas de canais da raiz separados** podem ser observados com a fusão.

Cisto dentígero

Um cisto pode se desenvolver na mandíbula, na maxila, ou em um seio maxilar que contenha um dente não irrompido. O **cisto dentígero** (que contém o dente) se desenvolve em função de uma degeneração cística do retículo do órgão do esmalte de um dente não irrompido. A maioria dos cistos está situada profundamente na maxila e está associada aos dentes secundários, ectópicos ou malformados, que falharam em irromper.

Amelogênese imperfeita

A amelogênese imperfeita é um grupo complexo com pelo menos 14 quadros clínicos que envolve **aberrações na formação do esmalte** na ausência de qualquer distúrbio sistêmico. Esse é um **defeito congênito hereditário do ectoderma**, que afeta fundamentalmente o esmalte sozinho. O esmalte pode ser **hipoplásico**, **hipocalcificado** ou **hipomaturo** (não totalmente desenvolvido). Dependendo do tipo de amelogênese imperfeita, o esmalte pode ser duro ou macio, corroído ou liso, fino ou de espessura normal. A incidência de amelogênese imperfeita varia de 1 em 700 a 8.000 pessoas, dependendo da população estudada. Diversos tipos de padrões hereditários estão envolvidos. Defeitos de mutação dos genes que codificam o esmalte, a dentina e a mineralização estão provavelmente envolvidos. A classificação dessa condição é baseada em achados clínicos ou radiográficos e no modo de herança.

Dentinogênese imperfeita

Este distúrbio autossômico dominante dos dentes é caracterizado clinicamente por dentes translúcidos cinza à castanho-amarelado da dentição primária e permanente. Os dentes têm um brilho opalescente porque os *odontoblastos não se diferenciaram normalmente* resultando em dentina pobremente calcificada. O esmalte tende a se desgastar rapidamente, expondo a dentina. Esse distúrbio está, na maioria dos casos, localizado no cromossomo 4q, e essa condição é relativamente comum entre crianças brancas (Fig. 19-21).

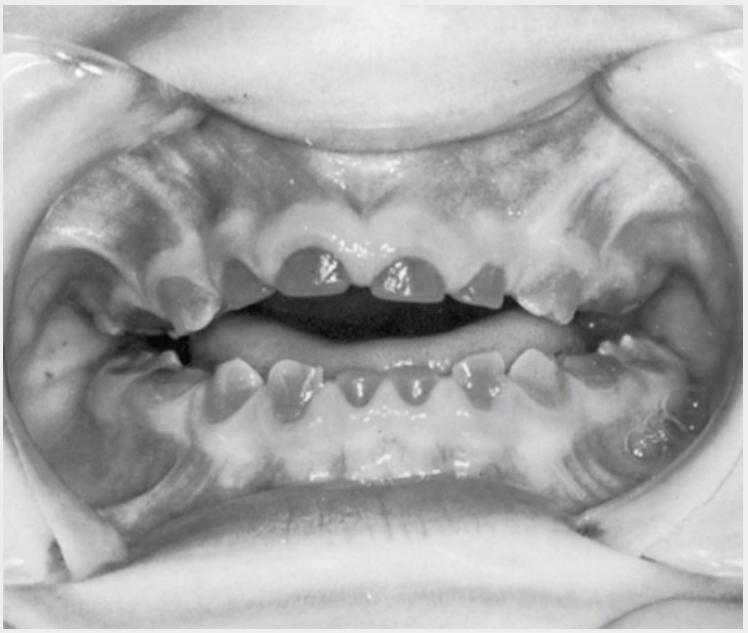


FIGURA 19-21 Dentes de uma criança com dentinogênese imperfeita. (De Thompson MW: Genetics in medicine, ed 4, Philadelphia, 1986, Saunders.)

Dentes manchados

Substâncias estranhas incorporadas no desenvolvimento do esmalte e da dentina mancham os dentes. A hemólise associada à **eritroblastose fetal** ou à doença hemolítica do recém-nascido pode produzir manchas azuis ou negras nos dentes. Todas as **tetraciclinas** são extensamente incorporadas nos dentes. O período crítico de risco para essa doença é da 14ª semana de vida fetal, aproximadamente, ao 10° mês do período pós-natal para dentes decíduos e da 14ª semana de vida fetal, aproximadamente, ao 8° ano pós-natal para dentes permanentes.

As **manchas de tetraciclina** afetam o esmalte e a dentina em virtude de sua ligação com a **hidroxiapatita** (estrutura mineral natural modificada que forma a matriz inorgânica de ossos e dentes). A coloração castanho-amarelada (mosqueada) de dentes em função de tetraciclina é causada pela conversão da tetraciclina em um produto que sob ação da luz é colorido. A dentina é provavelmente mais afetada que o esmalte por ser mais permeável que o esmalte depois que a mineralização do dente foi concluída. O esmalte é formado completamente em todos os dentes, com exceção do terceiro molar aos 8 anos de idade aproximadamente. Por esse motivo, **tetraciclinas** (antibióticos de largo espectro) não devem ser administradas em mulheres grávidas e crianças com menos de 8 anos de idade.

Resumo do sistema tegumentar

- A pele e seus anexos se desenvolvem a partir do ectoderma, do mesênquima e das células da crista neural. A epiderme é derivada do ectoderma de superfície e a derme é derivada do mesênquima. **Melanócitos** são derivados das **células da crista neural** que migram para a epiderme.
- Células que descamam da epiderme misturadas com secreções das glândulas sebáceas formam a ***vernix caseosa***, uma cobertura da pele esbranquiçada e gordurosa que protege a epiderme do feto.
- Os **pelos** se desenvolvem a partir de invaginações da epiderme na derme. Na 20ª semana, aproximadamente, o feto está completamente recoberto por uma fina penugem (**lanugo**). Esses pelos fetais caem ao nascimento ou logo após e são substituídos por pelos mais grossos.
- A maioria das **glândulas sebáceas** se desenvolve como evaginações da parte lateral de folículos pilosos; no entanto, algumas glândulas se desenvolvem como invaginações da epiderme na derme. As **glândulas sudoríparas** também se desenvolvem a partir de invaginações da epiderme na derme. As **glândulas mamárias** se desenvolvem de forma similar.
- **Defeitos congênitos da pele** são essencialmente distúrbios de queratinização (**ictiose**) e de pigmentação (**albinismo**). O desenvolvimento anormal de vasos sanguíneos resulta em diversos tipos de angiomas.
- As **unhas** podem estar ausentes ou malformadas. Pelos podem estar ausentes ou em excesso.

- A ausência de **glândulas mamárias** é rara, mas mamas ou mamilos supranumerários (**polimastia** ou **politelia**, respectivamente) são relativamente comuns.
- Os **dentes** se desenvolvem a partir do ectoderma, do mesoderma e de células da crista neural. O **esmalte** é produzido pelos **ameloblastos**, que são derivados do ectoderma oral; todos os outros tecidos dentários são derivados do mesênquima, que, por sua vez, é derivado do mesoderma e das células da crista neural.
- São **defeitos congênitos comuns nos dentes** problemas na formação do esmalte e da dentina, anomalias na forma e variações no número e na posição.
- **Tetraciclinas** são extensamente incorporadas ao esmalte e à dentina de dentes em desenvolvimento, produzindo manchas castanho-amareladas e hipoplasia do esmalte. *Elas não devem ser prescritas a mulheres grávidas ou crianças menores de 8 anos de idade.*

Problemas de orientação clínica

Caso 19–1

Um neonato tem dois dentes incisivos mandibulares irrompidos.

- Como são chamados esses dentes?
- O quão comum é essa anomalia?
- São dentes supranumerários?
- Que problemas ou perigos estão associados com a presença de dentes ao nascimento?

Caso 19–2

Os dentes decíduos de uma criança apresentam uma cor castanho-amarelada e alguma hipoplasia do esmalte. A mãe lembra-se de que tomou antibióticos durante o segundo trimestre de gravidez.

- Qual é a causa provável para as manchas nos dentes da criança?
- A disfunção em que células causa hipoplasia do esmalte?
- A dentição secundária também será manchada?

Caso 19–3

Uma criança tinha uma mancha pequena, de forma irregular e de coloração vermelho clara, na superfície posterior do pescoço. Estava em nível com a pele circundante e tornava-se mais clara quando uma leve pressão era aplicada.

- Qual o nome dado a essa alteração congênita?
- O que essas observações indicam?
- Essa é uma condição comum?
- Existem outros nomes para esse defeito de nascença?

Caso 19–4

Um neonato do sexo feminino apresentava um tufo de pelos na região lombossacral de suas costas.

- O que esse tufo de pelos indica?
- Essa condição é comum?
- Essa alteração congênita é clinicamente relevante?

Caso 19–5

A pele de um neonato do sexo masculino apresentava uma cobertura do tipo colódio, que se fissurava e esfoliava logo após o nascimento. Mais tarde, uma ictiose lamelar se desenvolveu.

- Descreva resumidamente essa condição.
- Esse é um defeito comum?
- Como é herdado?

A discussão desses problemas é apresentada no Apêndice, na parte final deste livro.

Bibliografia e leitura sugerida

Caton, J., Tucker, A. S. Current knowledge of tooth development: patterning and mineralization of the murine dentition. *J Anat*. 2009; 214:407.

Chiu, Y. E. Dermatology. In Marcdante K.J., Kliegman K.J., eds.: *Nelson essentials of pediatrics*, ed 7, Philadelphia: Saunders, 2015.

Coletta, R. D., McCoy, E. L., Burns, V., et al. Characterization of the Six 1 homeobox gene in normal mammary gland morphogenesis. *BMC Dev Biol*. 2010; 10:4.

Crawford, P. J.M., Aldred, M. J. Anomalies of tooth formation and eruption. In Welbury R.R., Duggal M.S., Hosey M.T., eds.: *Paediatric dentistry*, ed 4, Oxford, UK: Oxford University Press, 2012.

Felipe, A. F., Abazari, A., Hammersmith, K. M., et al. Corneal changes in ectrodactyly-ectodermal dysplasia-cleft lip and palate syndrome: case series and literature review. *Int Ophthalmol*. 2012; 32:475.

Galli-Tsinopoulou, A., Stergidou, D. Polythelia: simple atavistic remnant or a suspicious clinical sign for investigation? *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014; 11:290.

Harryparsad, A., Rahman, L., Bunn, B. K. Amelogenesis imperfecta: a diagnostic and pathological review with case illustration. *SADJ*. 2013; 68:404.

Kliegman R.M., Stanton B., St Geme J., et al, eds. Nelson textbook of pediatrics, ed 19, Philadelphia: Saunders, 2011.

Lee, K., Gjorevski, N., Boghaert, E., et al. Snail1, Snail2, and E47 promote mammary epithelial branching morphogenesis. *EMBO J*. 2011; 30:2662.

Marwaha, M., Nanda, K. D. Ectrodactyly, ectodermal dysplasia, cleft lip, and palate (EEC syndrome). *Contemp Clin Dent*. 2012; 3:205.

McDermottt, K. M., Liu, B. Y., Tisty, T. D., et al. Primary cilia regulate branching morphogenesis during mammary gland development. *Curr Biol*. 2010; 20:731.

Moore, K. L., Dalley, A. F., Agur, A. M.R. *Clinically oriented anatomy*, ed 7. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.

Müller, M., Jasmin, J. R., Monteil, R. A., et al. Embryology of the hair follicle. *Early Hum Dev*. 1999; 26:59.

Nanci, A. *Ten Cate's oral histology: development, structure and function*, ed 8. St Louis: Mosby; 2013.

Osborne, M. P., Boolbol, S. K. Breast anatomy and development. In Harris J.R., Lippman M.E., Morrow M., et al, eds.: *Diseases of the breast*, ed 4, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

Paller, A. S., Mancini, A. J. *Hurwitz clinical pediatric dermatology: a textbook of skin disorders of childhood and adolescence*, ed 4. Philadelphia: Saunders; 2011.

Papagerakis, P., Mitsiadis, T. Development and structure of teeth and periodontal tissues. In Rosen C.J., ed.: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, ed 8, New Jersey: John Wiley & Sons, 2013.

Patil, S., Doni, B., Kaswan, S., et al. Prevalence of dental anomalies in Indian population. *J Clin Exp Dent*. 2013; 5:e183.

Rudel, R. A., Fenton, S. E., Ackerman, J. M., et al. Environmental exposures and mammary gland development: state of the science, public health implications, and research recommendations. *Environ Health Perspect*. 2011; 119:1053.

Smolinski, K. N. Hemangiomas of infancy: clinical and biological characteristics. *Clin Pediatr*. 2005; 44:747.

Watts, A., Addy, M. A. Tooth discolouration and staining: a review of the literature. *Br Dent J*. 2001; 190:309.

CAPÍTULO 20

Defeitos Congênitos Humanos

Classificação dos Defeitos Congênitos

Teratologia: Estudo do Desenvolvimento Anormal

Defeitos Congênitos Causados por Fatores Genéticos
- Anormalidades Cromossômicas Numéricas
- Anormalidades Cromossômicas Estruturais
- Defeitos Congênitos Causados por Genes Mutantes
- Vias de Sinalização do Desenvolvimento

Defeitos Congênitos Causados por Fatores Ambientais
- Princípios da Teratogênese
- Períodos Críticos do Desenvolvimento Humano
- Teratógenos Humanos

Defeitos Congênitos Causados por Herança Multifatorial

Resumo dos Defeitos Congênitos

Problemas de Orientação Clínica

O feto humano, embora não maior que uma ervilha, já é provido de todas as suas partes.

–Antonj van Leeuwenhoek, 1683

Não devemos deixá-los de lado, com pensamentos infundados ou palavras vãs, como "curiosidades" ou "acaso". Nenhum deles ocorre sem significado; cada um deles poderia ser o início de um conhecimento excelente, se apenaspudéssemos responder à questão–por que é raro ou, sendo raro, por que aconteceu agora?

–James Paget, Lancet 2:1017, 1882

Defeitos congênitos (anomalias) são distúrbios do desenvolvimento presentes ao nascimento. Os defeitos são as principais causas de mortalidade infantil (fetal). Podem ser estruturais, funcionais, metabólicos, comportamentais ou hereditários. Os defeitos congênitos representam um problema global; aproximadamente 8 milhões de crianças no mundo todo apresentam um defeito congênito sério.

Classificação dos defeitos congênitos

O guia de referência usado com mais frequência para classificar os defeitos congênitos é a *Classificação Internacional de Doenças*, mas nenhuma classificação isolada é aceita universalmente. Cada uma é limitada pelo fato de ter sido desenvolvida para uma finalidade específica. As tentativas de classificar os defeitos congênitos humanos, especialmente aqueles que resultam de **erros da morfogênese** (desenvolvimento da forma), revelam a frustração e as dificuldades óbvias na formulação de propostas concretas para uso na prática médica. Um sistema de classificação prático para os defeitos congênitos que leva em consideração o momento de início da lesão, a possível causa e a patogênese é amplamente aceito entre os profissionais da área da saúde atualmente.

Teratologia: estudo do desenvolvimento anormal

Teratologia é o ramo da embriologia e da patologia envolvido com a produção, a anatomia do desenvolvimento e a classificação de embriões e fetos malformados. *Um conceito fundamental em teratologia é que alguns estágios do desenvolvimento embrionário são mais vulneráveis a perturbações que outros* (Fig. 20-15). Até a década de 1940, acreditava-se que os embriões estavam protegidos de agentes ambientais, como fármacos, vírus e compostos químicos por suas membranas extraembrionárias ou fetais (âmnio e córion) e pelas paredes uterina e abdominal das mães.

Em 1941, foram relatados os primeiros casos bem documentados de que um agente ambiental (**vírus da rubéola**) poderia produzir defeitos congênitos graves como catarata (Capítulo 18, Fig. 18-13), defeitos cardíacos e surdez, se a infecção por rubéola ocorresse durante o período crítico de desenvolvimento dos olhos, coração e orelhas. Na década de 1950, defeitos graves dos membros e outros distúrbios do desenvolvimento foram encontrados em recém-nascidos de mães que tinham consumido um sedativo (**talidomida**) no início da gravidez (Fig. 20-20). Essas descobertas, feitas mais de sete décadas atrás, focalizaram a atenção do mundo todo para o papel de fármacos e vírus como *causas de defeitos congênitos humanos*. Estima-se que de 7% a 10% dos defeitos congênitos resultem das ações prejudiciais de fármacos, vírus e toxinas ambientais.

Mais de 20% das mortes em lactentes na América do Norte são atribuídas a defeitos congênitos. Os principais defeitos estruturais, como **espinha bífida cística**, um tipo grave de defeito vertebral em que parte do tubo neural não se funde (Capítulo 17, Fig. 17-15), são observados em aproximadamente 3% dos neonatos. Outros defeitos podem ser detectados durante a infância e a incidência chega a aproximadamente 6% entre crianças de 2 anos de idade e 8% entre crianças de 5 anos de idade.

As **causas dos defeitos congênitos** são divididas em três categorias amplas:

- **Fatores genéticos,** como anormalidades cromossômicas.
- **Fatores ambientais,** como fármacos/drogas e vírus.
- **Herança multifatorial** (fatores genéticos e ambientais agindo em conjunto).

Em 50% a 60% dos defeitos congênitos, a causa é desconhecida (Fig. 20-1). Os defeitos podem ser únicos ou múltiplos e podem apresentar importância clínica maior ou menor. **Os defeitos isolados menores** ocorrem em aproximadamente 14% dos recém-nascidos. Defeitos da orelha externa, por exemplo, não têm importância médica significativa, porém podem indicar a presença da associação de defeitos maiores. Por exemplo, o achado de uma artéria umbilical única alerta o médico para possíveis anomalias cardiovasculares e renais (Capítulo 7, Fig. 7-18).

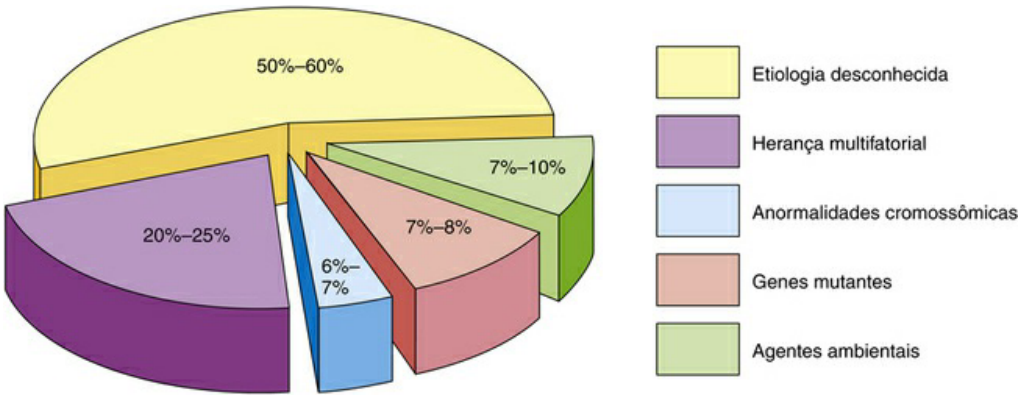


FIGURA 20-1 As causas da maioria dos defeitos congênitos humanos são desconhecidas e 20% a 25% deles são causados por uma combinação de fatores genéticos e ambientais (herança multifatorial).

Cerca de 90% das crianças com três ou mais defeitos menores também apresentam um ou mais defeitos maiores. Entre os 3% que nascem com defeitos clinicamente significativos, **múltiplos defeitos maiores** são encontrados em 0,7% e a maioria dessas crianças morre. **Defeitos maiores do desenvolvimento** são muito mais comuns em embriões jovens (10% a 15%), porém *a maioria deles sofre aborto espontâneo* durante as primeiras 6 semanas. **Anormalidades cromossômicas** são detectadas em 50% a 60%dos embriões abortados espontaneamente.

Defeitos congênitos causados por fatores genéticos

Numericamente, os fatores genéticos constituem as causas mais importantes de defeitos congênitos. Os genes mutantes causam aproximadamente um terço de todos os defeitos (Fig. 20-1). Qualquer mecanismo tão complexo quanto a **mitose** ou a **meiose,** ocasionalmente pode apresentar mau funcionamento (Fig. 20-1; Cap. 2, Figs. 2-1 e 2-2). Aberrações cromossômicas ocorrem em 6% a 7% dos zigotos (embriões de células únicas).

A maioria dos embriões inicialmente anormais nunca sofrerá a clivagem normal para se transformar em blastocistos (Capítulo 2, Figs. 2-16 e 2-17). Estudos *in vitro* sobre zigotos em clivagem com menos de 5 dias de idade revelaram uma alta incidência de anormalidades. Mais de 60% dos zigotos em clivagem no dia 2 foram considerados anormais. Muitos zigotos, blastocistos e embriões de 3 semanas de idade defeituosos sofrem aborto espontâneo, e a frequência geral de aberrações cromossômicas nesses embriões corresponde a no mínimo 50%.

Dois tipos de alterações ocorrem nos complementos cromossômicos: numéricas e estruturais. As alterações podem afetar os **cromossomos sexuais** ou os **autossomos** (os outros cromossomos além dos cromossomos sexuais). Em alguns casos, os dois tipos de cromossomos são afetados. Pessoas com aberrações cromossômicas geralmente apresentam **fenótipos** característicos (características morfológicas), tais como as características físicas das crianças com síndrome de Down (Fig. 20-6). Geralmente eles parecem mais com outras pessoas que tenham a mesma anormalidade cromossômica do que com seus próprios irmãos. *Esse aspecto característico resulta de um desequilíbrio genético*. Fatores genéticos iniciam defeitos por meios bioquímicos ou de outros tipos em níveis subcelulares, celulares ou teciduais. Os mecanismos anormais iniciados pelos fatores genéticos podem ser idênticos ou semelhantes aos mecanismos causais iniciados por **teratógenos**, como fármacos/drogas e infecções (Tabela 20-6).

Anormalidades Cromossômicas Numéricas

Nos Estados Unidos, aproximadamente 1 em 120 recém-nascidos apresenta uma anormalidade cromossômica. Aberrações numéricas dos cromossomos geralmente resultam da **não disjunção**, um erro da divisão celular onde um par de cromossomos ou duas cromátides de um cromossomo deixam de se desligar durante a mitose ou a meiose (Capítulo 2, Figs. 2-2 e 2-3). Como resultado, o par cromossômico ou as cromátides passam para uma célula-filha enquanto a outra célula-filha não recebe nenhum (Fig. 20-2). A não disjunção pode ocorrer durante a gametogênese materna ou paterna. Os cromossomos nas células somáticas geralmente são pareados e chamados de **cromossomos homólogos** (homólogos). Seres humanos normais do sexo feminino têm 22 pares de autossomos mais dois cromossomos X, enquanto indivíduos normais do sexo masculino têm 22 pares de autossomos mais um cromossomo X e um Y.

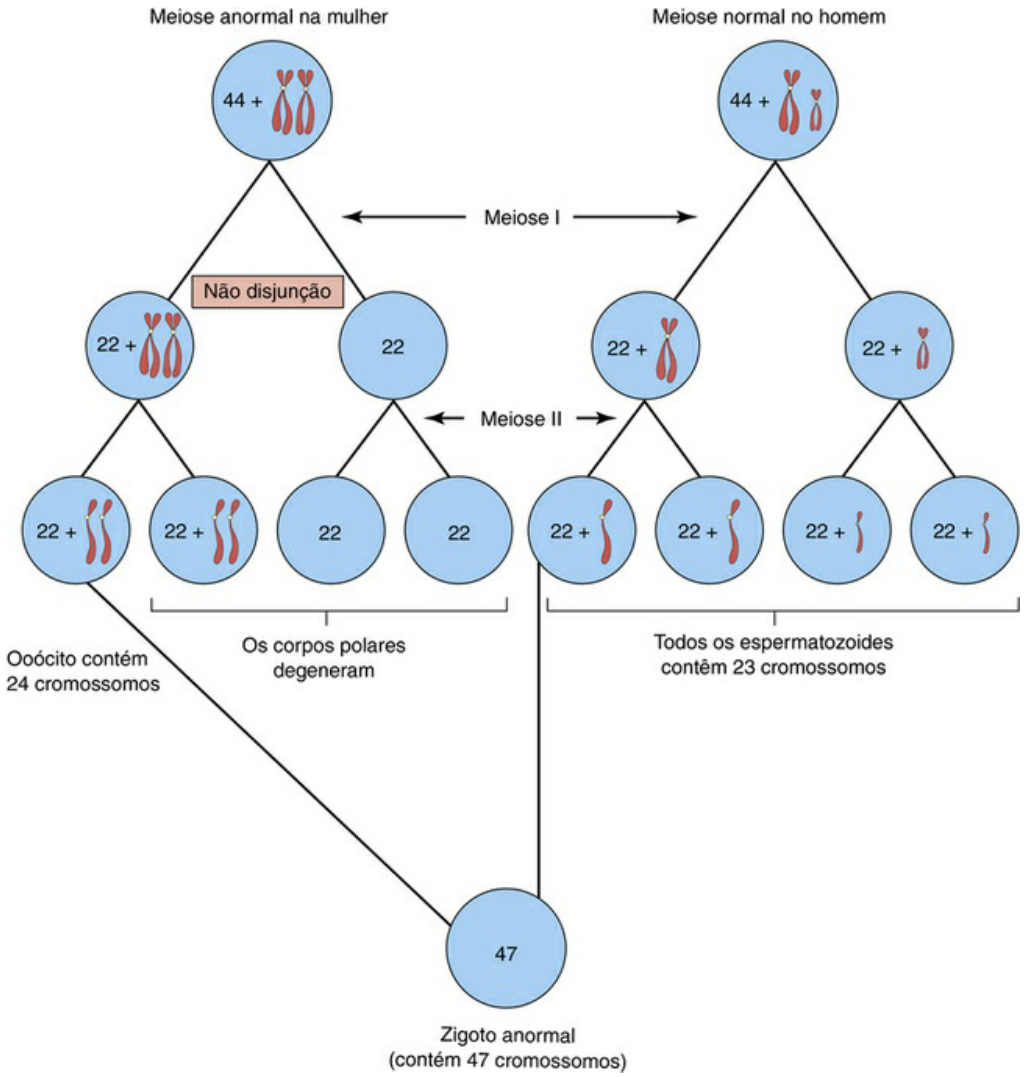


FIGURA 20-2 A não disjunção de cromossomos durante a primeira divisão meiótica de um oócito primário resulta em um oócito anormal com 24 cromossomos. A fecundação subsequente por um espermatozoide normal produz um zigoto com 47 cromossomos (aneuploidia), que representa um desvio do número diploide humano de 46.

Glossário de termos teratológicos

Um defeito congênito é uma anormalidade estrutural de qualquer tipo, mas *nem todas as variações de desenvolvimento constituem defeitos ou anomalias (desvio acentuado da média ou da norma).* **Variações anatômicas são comuns**; por exemplo, os ossos variam em seu formato básico e em detalhes menores da estrutura superficial. Os quatro *tipos de defeitos congênitos clinicamente significantes são* malformação, perturbação, deformação e displasia.

- **Malformação** é um defeito morfológico de um órgão, parte de um órgão ou região maior do organismo que resulta de um *processo do desenvolvimento intrinsecamente anormal*. *Intrínseco* implica que o potencial do desenvolvimento do órgão primordial é anormal desde o início, como em uma anormalidade cromossômica de um gameta (oócito ou espermatozoide) na fecundação. A maioria das malformações é considerada como um defeito de um campo *morfogenético ou do desenvolvimento* que responde como uma unidade coordenada à interação embrionária e resulta em malformações complexas ou múltiplas.
- **Perturbação** é um defeito morfológico de um órgão, parte de um órgão ou uma região maior do organismo que resulta *do desarranjo extrínseco ou interferência com um processo do desenvolvimento originalmente normal*. Alterações morfológicas após exposição a **teratógenos** (p. ex., drogas/fármacos ou vírus) devem ser consideradas como perturbações. *Uma perturbação não pode ser herdada*, mas fatores hereditários podem predispor e influenciar o desenvolvimento de uma perturbação.
- **Deformação** é um formato, conformação ou posição anormal de uma parte do organismo que resulta de *forças mecânicas*. A **compressão intrauterina** resultante do **oligoidrâmnio** (quantidade insuficiente de líquido amniótico) pode produzir um **pé equinovaro ou pé torto** (Capítulo 16, Fig. 16-15). Alguns defeitos do tubo neural do sistema nervoso central (SNC), como *meningomielocele* (tipo grave de espinha bífida), produzem

distúrbios funcionais intrínsecos, que causam deformação fetal (Capítulo 17, Figs. 17-12*C* e 17-15*A*).

- **Displasia** é uma organização anormal das células nos tecidos e seus resultados morfológicos. A displasia constitui o processo e a consequência da disistogênese (formação anormal do tecido). Todas as anormalidades relacionadas com a histogênese, portanto, são classificadas como displasias, como a *displasia ectodérmica congênita* (Capítulo 19, quadro intitulado "Displasia ectodérmica congênita"). A displasia tem causas inespecíficas e geralmente afeta vários órgãos devido à natureza das perturbações celulares subjacentes.

Outros termos descritivos são usados para descrever crianças com múltiplos defeitos e os termos evoluíram para expressar a causa e a patogênese:

- Um ***defeito do campo politópico*** *é* um padrão de defeitos derivados da perturbação de um único campo do desenvolvimento.
- Uma ***sequência*** é um padrão de múltiplos defeitos derivados de um único defeito estrutural ou de um fator mecânico conhecido ou presumido.
- Uma ***síndrome*** é um padrão de múltiplos defeitos considerados patogeneticamente relacionados e que, até onde se saiba, não representam uma sequência única ou um defeito do campo politópico.
- Uma ***associação*** é uma ocorrência não aleatória em dois ou mais indivíduos de múltiplos defeitos que, não se sabe se são um defeito de campo politópico, uma sequência ou uma síndrome.

Enquanto uma sequência é um conceito **patogênico** (que causa doença ou anormalidade) e não causal, uma síndrome geralmente implica uma causa única, como a **trissomia do 21 (síndrome de Down)**. Em ambos os casos, o padrão de defeitos é conhecido ou considerado patogeneticamente relacionado. No caso de uma sequência, o *fator iniciador primário e a cascata de* complicações de desenvolvimento secundária são conhecidos. Por exemplo, a ***síndrome de Potter*** (*sequência*), que é atribuída ao oligoidrâmnio (quantidade insuficiente de líquido amniótico), resulta da agenesia renal ou vazamento do líquido amniótico (Capítulo 12, Fig. 12-12*C*). Em contraste, uma associação refere-se a defeitos relacionados em termos estatísticos, mas não patogênicos ou causais. Uma ou mais sequências, síndromes ou defeitos de campo podem constituir uma associação.

Dismorfologia é uma área da genética clínica que está envolvida com o diagnóstico e interpretação de padrões de defeitos estruturais. *Padrões recorrentes de defeitos congênitos permitem o reconhecimento de síndromes*. A identificação desses padrões em indivíduos melhorou a compreensão das causas e da patogênese destas condições.

Inativação de genes

Durante a embriogênese, um dos dois cromossomos X nas células somáticas femininas é inativado aleatoriamente e aparece como uma massa de **cromatina sexual**. A **inativação de genes** em um cromossomo X nas células somáticas de embriões femininos ocorre durante a implantação. A inativação do X é clinicamente importante porque significa que cada célula de um portador de uma doença ligada ao cromossomo X tem o gene mutante que causa a doença no cromossomo X ativo ou no cromossomo X inativado, que é representado por cromatina sexual. A inativação desigual de X em gêmeos monozigóticos (idênticos) é uma razão dada para explicar a discordância em uma variedade de defeitos congênitos. A base genética para a discordância é que um gêmeo preferencialmente expressa o X paterno e o outro o X materno.

Aneuploidia e poliploidia

As alterações do número de cromossomos resultam em aneuploidia ou poliploidia. **Aneuploidia** é qualquer desvio do número diploide de 46 cromossomos. Em seres *humanos, esse distúrbio é o mais comum e clinicamente importante entre as anormalidades cromossômicas numéricas*. Ocorre em 3% a 4% das gestações reconhecidas clinicamente. Um **aneuploide** é um indivíduo que apresenta um número de cromossomos que não corresponde a um múltiplo exato do número haploide de 23 (p. ex., 45, 47). Um **poliploide** é uma pessoa que tem um número de cromossomos que representa um múltiplo do número haploide de 23, em vez do número diploide (p. ex., 69) (Fig. 20-10).

A principal causa da aneuploidia é a não disjunção durante a divisão celular (Fig. 20-2), que resulta em distribuição desigual de um par de cromossomos homólogos para as células-filhas. Uma célula apresenta dois cromossomos e a outra não apresenta nenhum cromossomodo par. Como resultado, as células no

embrião podem ser hipodiploides (45,X como na síndrome de Turner) (Figs. 20-3 a 20-5) ou **hiperdiploides** (geralmente 47, como na trissomia do 21 [síndrome de Down]) (Fig. 20-6). Os embriões com **monossomia** (ausência de um cromossomo) geralmente morrem. *Aproximadamente 99% dos embriões que não apresentam um cromossomo sexual (p. ex., 45,X) sofrem aborto espontâneo* (Fig. 20-5).

FIGURA 20-3 Recém-nascido do sexo feminino com síndrome de Turner (45,X). **A**, Face do lactente. **B**, Visão lateral da cabeça e pescoço do lactente mostra um pescoço curto e alado e orelhas proeminentes. Os bebês com essa síndrome apresentam desenvolvimento gonadal defeituoso (disgenesia gonadal). **C**, Os pés do lactente mostram o linfedema característico (inchaço e tumefação), que é um sinal diagnóstico útil. **D**, O linfedema dos dedos dos pés é uma condição que geralmente provoca o desenvolvimento insuficiente da unha (hipoplasia).

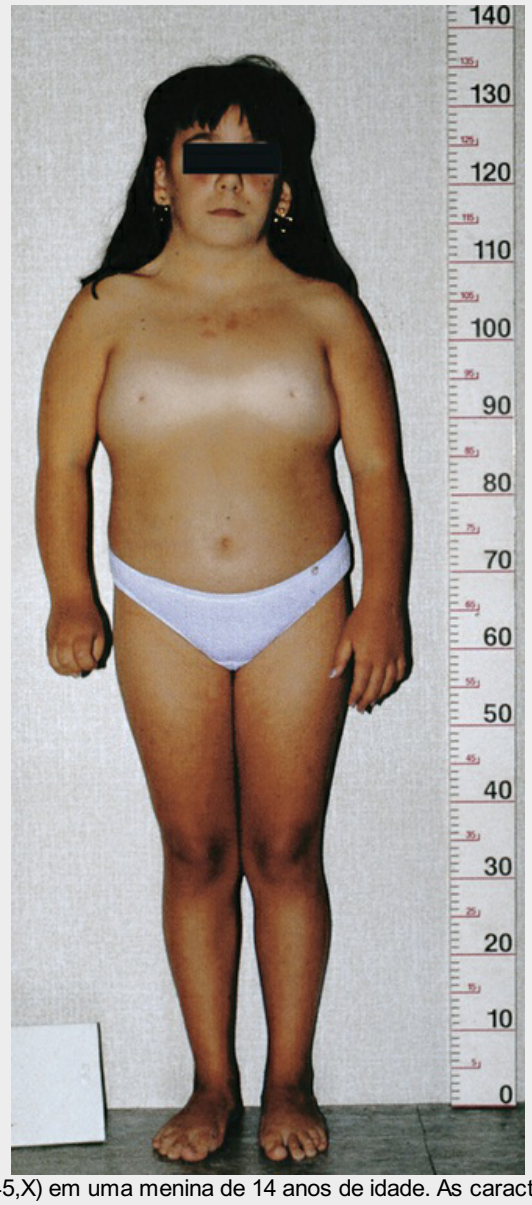


FIGURA 20-4 Síndrome de Turner (45,X) em uma menina de 14 anos de idade. As características da síndrome incluem baixa estatura, pescoço alado, ausência de maturação sexual, tórax largo com grande espaço entre os mamilos e tumefação por linfedema das mãos e pés.

FIGURA 20-5 Feto do sexo feminino com síndrome de Turner (45,X) com 16 semanas. Observar o acúmulo excessivo de líquido aquoso (hidropsia) e o grande higroma cístico (linfangioma) na parte posterior da cabeça e região cervical. O higroma causaa perda da peleno pescoço e o aspecto alado observado no período pós-natal (Fig. 20-3*B*).

FIGURA 20-6 **A**, Visão anterior de um feto do sexo feminino com síndrome de Down (trissomia do do 21) com 16,5 semanas. **B**, A mão do feto mostra uma única prega de flexão palmar transversal (prega simiesca, *seta*) e clinodactilia (encurvamento) do quinto dedo. **C**, Visão anterior das faces de gêmeos dizigóticos do sexo masculino que são discordantes para síndrome de Down (trissomia do 21). O gêmeo menor tem síndrome de Down e foi desenvolvido a partir de um zigoto que continha um cromossomo 21 extra. Os aspectos faciais característicos da síndrome nesse lactente incluem fissuras palpebrais inclinadas, pregas epicantais e uma ponte nasal achatada. **D**, Uma menina com 2 anos e 6 meses de idade com síndrome de Down.

Síndrome de Turner

Aproximadamente 1% dos embriões femininos com monossomia do X sobrevive; a incidência de 45,X (síndrome de Turner) em recém-nascidos do sexo feminino corresponde a aproximadamente 1 em 8.000 nascidos vivos. Metade dos indivíduos afetados apresenta 45,X; os outros têm uma variedade de anormalidades de um cromossomo sexual. *O fenótipo da síndrome de Turner é feminino* (Figs. 20-3 a 20-5). As características sexuais secundárias não se desenvolvem em 90% das mulheres afetadas e a reposição hormonal é necessária.

Fenótipo refere-se a características morfológicas de uma pessoa, determinadas pelo genótipo e pelo ambiente em que é expresso. A **anormalidade cromossômica da monossomia do X** é a anormalidade citogenética mais comum observada em fetos abortados espontaneamente (Fig. 20-5); representa aproximadamente 18% de todos os abortos causados por anormalidades cromossômicas. O erro da gametogênese (**não disjunção**) que causa a monossomia do X (síndrome de Turner), quando pode ser rastreado, ocorre no gameta paterno (espermatozoide) em aproximadamente 75% dos casos; é o cromossomo X paterno que geralmente está ausente. A constituição cromossômica mais frequente na síndrome de Turner é 45,X; contudo, quase 50% dessas pessoas apresentam outros **cariótipos** (características cromossômicas de uma célula individual ou linhagens celulares).

Trissomia dos Autossomos

A presença de três cópias de cromossomos em um determinado par cromossômico é chamada de **trissomia.** *As trissomias representam as anormalidades mais comuns de número de cromossomos.* A causa comum desse erro numérico é a **não disjunção meiótica dos cromossomos** (Fig. 20-2), que resulta em um gameta com 24 cromossomos em vez de 23 e subsequentemente em um zigoto com 47 cromossomos. A trissomia dos autossomos está associada principalmente a três síndromes (Tabela 20-1):

Tabela 20-1
Trissomia de Autossomos

ABERRAÇÃO CROMOSSÔMICA E SÍNDROME	INCIDÊNCIA	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS USUAIS
Trissomia do 21 (síndrome de Down)* (Fig. 20-6)	1 em 800	Deficiência mental; braquicefalia, ponte nasal achatada; inclinação superior das fissuras palpebrais; protrusão da língua; prega de flexão palmar transversa; clinodactilia do quinto dedo da mão; defeitos congênitos cardíacos; anormalidades do trato gastrointestinal
Síndrome da trissomia do 18 (síndrome de Edwards)† (Fig. 20-7)	1 em 8.000	Deficiência mental; retardo do crescimento; occipúcio proeminente; esterno curto; defeito do septo ventricular; micrognatia; orelhas malformadas e de baixa implantação, dedos flexionados, unhas hipoplásicas; planta dos pés arqueadas
Síndrome da trissomia do 13 (síndrome de Patau)† (Fig. 20-8)	1 em 12.000	Deficiência mental; malformações graves do sistema nervoso central; testa inclinada; orelhas malformadas, defeitos do couro cabeludo; microftalmia; fenda labial e/ou fenda palatina bilateral; polidactilia; proeminência posterior dos calcanhares

*A importância desse distúrbio no problema geral de deficiência mental é indicada pelo fato de que pessoas com síndrome de Down representam 10% a 15% dos indivíduos institucionalizados com retardo mental grave. A incidência de trissomia do 21 na fecundação é maior do que representam os nascimentos; contudo, 75% dos embriões são abortados espontaneamente e no mínimo 20% são natimortos.

†As crianças com esta síndrome raramente sobrevivem além de 6 meses.

- trissomia do 21 ou síndrome de Down (Fig. 20-6).
- trissomia do 18 ou síndrome de Edwards (Fig. 20-7).

FIGURA 20-7 Um recém-nascido do sexo feminino com síndrome da trissomia do 18 apresenta retardo do crescimento, punhos fechados com posicionamento característico dos dedos (segundo e quinto dedos sobrepostos ao terceiro e quarto), esterno curto e pelve estreita.

- trissomia do 13 ou síndrome de Patau (Fig. 20-8).

FIGURA 20-8 Um recém-nascido do sexo feminino com síndrome de trissomia do 13 apresenta fenda labial bilateral, orelha esquerda malformada de baixa implantação e polidactilia (dedos extras). Uma pequena onfalocele (herniação das vísceras para o cordão umbilical) pode ser observada.

Crianças com trissomia do 13 e trissomia do 18 apresentam malformações graves e deficiência mental; geralmente morrem no início da infância. Mais da metade dos **embriões trissômicos** sofre aborto espontâneo precoce. *A trissomia dos autossomos ocorre com maior frequência conforme a idade da mãe aumenta.* Por exemplo, a trissomia do 21 ocorre uma vez em aproximadamente cada 1.400 nascimentos em mães com idades entre 20 e 24 anos, porém ocorre uma vez a cada 25 nascimentos, aproximadamente, entre mães de 45 anos de idade ou mais (Tabela 20-2). A síndrome da trissomia do 13 representa a anormalidade cromossômica mais comum em recém-nascidos (1 em 12.000).

Tabela 20-2

Incidência da Síndrome de Down entre Recém-nascidos

IDADE MATERNA (ANOS)	INCIDÊNCIA
20–24	1 em 1.400
25–29	1 em 1.100
30–34	1 em 700
35	1 em 350
37	1 em 225
39	1 em 140
41	1 em 85
43	1 em 50
45 ou mais	1 em 30

Erros da meiose ocorrem com o aumento da idade materna, e a aneuploidia mais comum observada em mães mais velhas é a trissomia do 21 (**síndrome de Down**) (Fig. 20-6). Devido à tendência atual de aumento da idade materna, estima-se que no final desta década, crianças nascidas de mulheres com mais de 34 anos representarão 39% dos recém-nascidos com trissomia do 21. A translocação ou mosaicismo ocorre em aproximadamente 5% das crianças afetadas. O **mosaicismo,** que é uma condição em que dois ou mais tipos celulares contêm números diferentes de cromossomos (normais e anormais), provoca um fenótipo menos grave e o QI da criança pode ser quase normal.

Trissomia dos Cromossomos Sexuais

A trissomia dos cromossomos sexuais é um distúrbio comum (Tabela 20-3). Contudo, uma vez que não existem achados físicos característicos em recém-nascidos ou crianças, o distúrbio geralmente não é detectado até a puberdade (Fig. 20-9). **Estudos da cromatina sexual** têm detectado alguns tipos de trissomia porque duas massas de cromatina sexual são encontradas nos núcleos de **mulheres XXX** (trissomia X) e os núcleos de **homens XXY**(síndrome de Klinefelter) contêm uma massa de cromatina sexual (Tabela 20-3 e Fig. 20-9). O diagnóstico é realizado mais adequadamente pela **análise dos cromossomos** ou por outras técnicas citogenéticas moleculares.

Tabela 20-3
Trissomia dos Cromossomos

COMPLEMENTO CROMOSSÔMICO*	SEXO	INCIDÊNCIA†	CARACTERÍSTICAS USUAIS
47,XXX	Feminino	1 em 1.000	Aspecto normal; geralmente fértil; 15% a 25% apresentam deficiência mental leve
47,XXY	Masculino	1 em 1.000	Síndrome de Klinefelter: testículos pequenos, hialinização dos túbulos seminíferos; aspermatogênese; geralmente altos com membros inferiores desproporcionalmente longos. A inteligência abaixo da dos irmãos normais. Aproximadamente 40% desses homens têm ginecomastia (Fig. 20-9)
47,XYY	Masculino	1 em 1.000	Aspecto normal; geralmente alto; exibe comportamento agressivo com frequência

*Os números indicam o número total de cromossomos, incluindo os cromossomos sexuais apresentados após a vírgula.

†Dados de Hook EB, Hamerton JL: The frequency of chromosome abnormalities detected in consecutive newborn studies; differences between studies; results by sex and by severity of phenotypic involvement. In Hook EB, Porter IH, editors: *Population cytogenetics: studies in humans*, New York, 1977, Academic Press.

Mais informações são fornecidas por Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF: *Thompson and Thompson genetics in medicine,* ed 7, Philadelphia, 2007, Saunders.

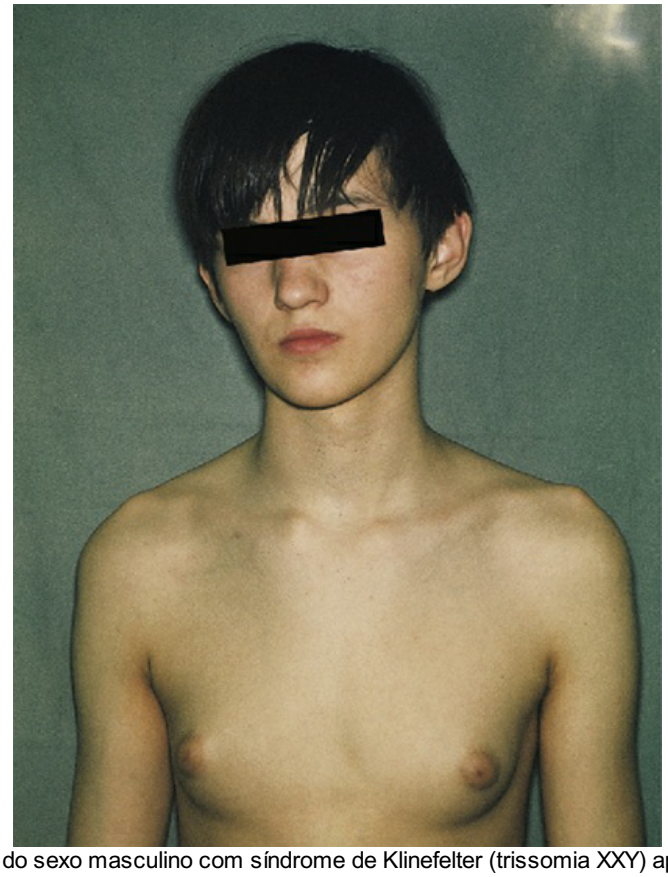


FIGURA 20-9 Um adolescente do sexo masculino com síndrome de Klinefelter (trissomia XXY) apresenta mamas. Aproximadamente 40% dos homens com esta síndrome têm ginecomastia (desenvolvimento de mamas) e testículos pequenos.

Tetrassomia e pentassomia

Pessoas com tetrassomia ou pentassomia apresentam núcleos celulares com quatro ou cinco cromossomos sexuais, respectivamente. Vários complexos cromossômicos foram relatados em mulheres (48,XXXX e 49,XXXXX) e em homens (48,XXXY, 48,XXYY, 49,XXXYY e 49,XXXXY). Os cromossomos sexuais extras não acentuam as características sexuais. Contudo, quanto maior o número de cromossomos sexuais em homens, maior a gravidade da deficiência mental e do prejuízo físico. A **síndrome de tetrassomia X** (48,XXXX) está associada a deficiência mental grave e prejuízo no desenvolvimento físico. A **síndrome de pentassomia X** (49,XXXXX) geralmente inclui deficiência mental grave e defeitos físicos múltiplos.

Mosaicismo

Uma pessoa que apresente no mínimo duas linhagens celulares com dois ou mais **genótipos** (constituições genéticas) é um **mosaico**. Os autossomos ou cromossomos sexuais podem estar envolvidos. Os defeitos geralmente são menos graves que em indivíduos com monossomia ou trissomia. Por exemplo, as características da síndrome de Turner não são tão evidentes em mulheres com mosaico 45,X/46,XX quanto nas mulheres 45,X normais. O mosaicismo geralmente resulta da não disjunção durante a clivagem inicial do zigoto (Capítulo 2, Fig. 2-16). O mosaicismo resultante da **perda de um cromossomo por retardo na anáfase** também ocorre. Ou seja, os cromossomos sofrem separação normal, mas um deles tem sua migração atrasada e acaba sendo perdido.

Triploidia

O tipo mais comum de **poliploidia** (núcleo celular contendo três ou mais conjuntos haploides) (Capítulo 2, Fig. 2-1) é o **feto triploide** (69 cromossomos). **Fetos triploides** apresentam **restrição do crescimento intrauterino** grave com acentuada desproporção entre a cabeça e o corpo (Fig. 20-10). Embora os fetos triploides cheguem a nascer, eles não sobrevivem muito.

FIGURA 20-10 Um feto triploide (69 cromossomos) ilustra uma desproporção cabeça-corporal acentuada. Fetos triploides representam quase 20% dos abortos com anormalidades cromossômicas. (De Crane JP: Ultrasound evaluation of fetal chromosome disorders. In Callen PW, editor: *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*, ed 3, Philadelphia, 1994, Saunders.)

A **triploidia** resulta com mais frequência da fecundação de um oócito por dois espermatozoides (**dispermia**). A ausência de uma das divisões meióticas (Capítulo 2, Fig. 2-1), resultando em um **oócito ou espermatozoide diploide**, pode explicar alguns casos. **Fetos triploides** representam aproximadamente 20% dos abortos espontâneos com anormalidades cromossômicas.

Tetraploidia

A duplicação do número de cromossomos diploides de 46 para 92 (tetraploidia) provavelmente ocorre durante a primeira divisão de clivagem do zigoto (Capítulo 2, Fig. 2-17*A*). A divisão desse zigoto anormal subsequentemente resulta em um embrião com células contendo 92 cromossomos. *Embriões tetraploides são abortados muito precocemente e* geralmente tudo que é recuperado é um saco coriônico vazio *(embrião inviável)*.

Anormalidades Cromossômicas Estruturais

A maioria das anormalidades cromossômicas estruturais resulta de uma **ruptura do cromossomo**, seguida por reconstituição em uma combinação anormal (Fig. 20-11). A ruptura pode ser **induzida por fatores ambientais** como radiação ionizante, infecções virais, drogas e compostos químicos. O tipo de anormalidade estrutural depende do que acontece aos pedaços do cromossomo rompido. As únicas duas aberrações da estrutura cromossômica que provavelmente são transmitidas por um dos pais para um embrião são os **rearranjos estruturais**, como inversão e translocação. Em geral, anormalidades estruturais de cromossomos ocorrem em aproximadamente 1 a cada 375 recém-nascidos.

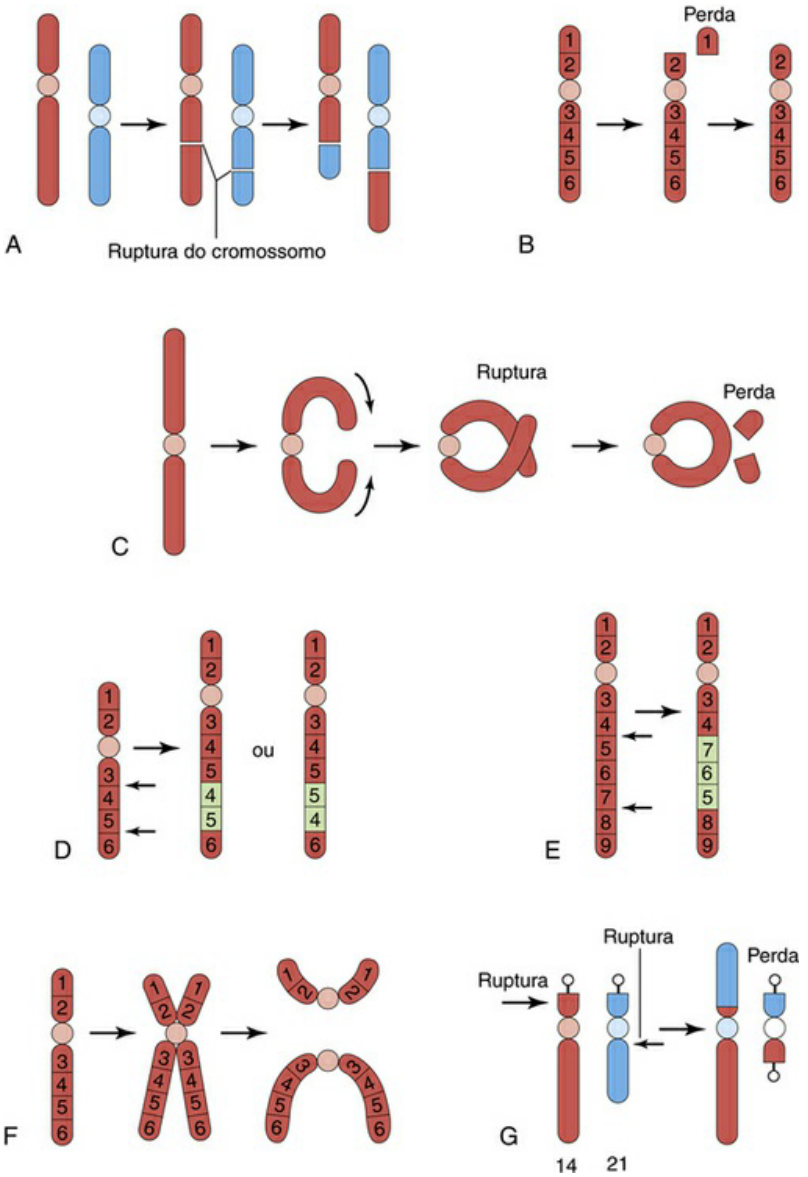


FIGURA 20-11 Diagramas de anormalidades cromossômicas estruturais. **A**, Translocação recíproca. **B**, Deleção terminal. **C**, Cromossomo em anel. **D**, Duplicação. **E**, Inversão paracêntrica. **F**, Isocromossomo. **G**, Translocação robertsoniana. As *setas* indicam como são produzidas as anormalidades estruturais. (Modificado de Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HE: *Thompson and Thompson genetics in medicine,* ed 6, Philadelphia, 2004, Saunders.)

Translocação

Translocação é a transferência de um pedaço de um cromossomo para um cromossomo não homólogo. Se dois cromossomos não homólogos trocarem partes, isto é chamado de **translocação recíproca** (Fig. 20-11*A* e *G*). *A translocação não provoca necessariamente um desenvolvimento anormal*. Por exemplo, pessoas com translocação entre um cromossomo número 21 e um cromossomo número 14 (Fig. 20-11*G*) são fenotipicamente normais. Essas pessoas são chamadas de **portadores de translocação balanceada.** Elas possuem uma tendência, independentemente da idade, a produzir células germinativas com uma **anormalidade de translocação cromossômica**. Entre 3% e 4% das crianças com síndrome de Down apresentam **trissomias de translocação;** o cromossomo 21 adicional está fixado a outro cromossomo.

Deleção

Quando um cromossomo é rompido, parte dele pode ser perdida (Fig. 20-11*B*). Uma deleção terminal parcial do braço curto do cromossomo 5 causa a **síndrome do miado do gato** (Fig. 20-12). As crianças afetadas apresentam um choro fraco semelhante à vocalização de um gato, microcefalia (neurocrânio pequeno), deficiência mental grave e doença cardíaca congênita.

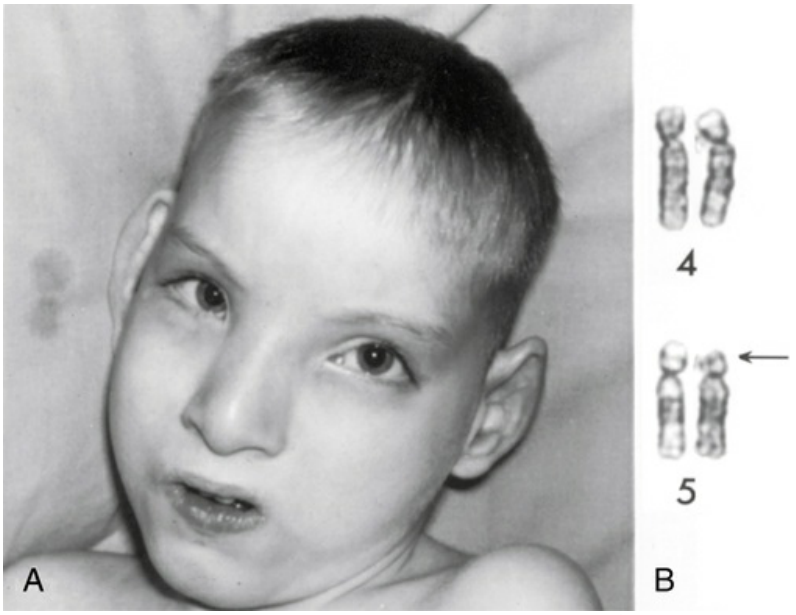


FIGURA 20-12 **A**, Uma criança do sexo masculino com síndrome do miado do gato (choro semelhante ao gato) apresenta microcefalia e hipertelorismo (maior distância entre as órbitas). **B**, O cariótipo parcial da criança mostra uma deleção terminal do braço curto (extremidade) do cromossomo 5. A *seta* indica o local da deleção. (A, De Gardner EJ: *Principles of genetics,* ed 5, New York, 1975, John Wiley & Sons.)

Um **cromossomo em anel é** um tipo de deleção cromossômica na qual as duas extremidades são perdidas e as extremidades rompidas unem-se para formar um **cromossomo em forma de anel** (Fig. 20-11*C*). *Cromossomos anelares são raros, mas já foram encontrados em todos os cromossomos.* Esses cromossomos anormais foram descritos em indivíduos com genótipo **45,X** (síndrome de Turner), **trissomia do 18** (síndrome de Edwards) e outras anormalidades cromossômicas estruturais.

Microdeleções e microduplicações

Com as **técnicas de bandeamento de alta resolução**, deleções intersticiais e terminais muito pequenas foram detectadas em vários distúrbios cromossômicos. Uma resolução aceitável de bandeamento cromossômico em uma análise de rotina revela 550 bandas por conjunto haploide, enquanto o bandeamento cromossômico de alta resolução revela até 1.300 bandas por conjunto haploide. Uma vez que as deleções atingem vários genes contíguos, esses distúrbios e aqueles com microduplicações são referidas como **síndromes dos genes contíguos** (Tabela 20-4), como nesses exemplos:

Tabela 20-4

Síndromes de Genes Contíguas

SÍNDROME	ASPECTOS CLÍNICOS	ACHADOS CROMOSSÔMICOS	GENITOR DE ORIGEM
Prader-Willi	Hipotonia, hipogonadismo, obesidade extrema com hiperfagia, face distinta, estatura baixa, mãos e pés pequenos, retardo leve do desenvolvimento, déficit de aprendizado	del 15 q12 (maioria dos casos)	Paterna
Angelman	Microcefalia, macrossomia, ataxia, riso excessivo, crises epiléticas, deficiência mental grave	del 15 q12 (maioria dos casos)	Materna
Miller-Dieker	Lissencefalia tipo 1, face dismórfica, crises epiléticas, retardo grave do desenvolvimento, defeitos cardíacos	del 17 p13.3 (maioria dos casos)	Materna ou paterna
DiGeorge	Hipoplasia tímica, hipoplasia da paratireoide, defeitos cardíacos conotruncais, dismorfia facial	del 22 q11 (alguns casos)	Materna ou paterna
Velocardiofacial (Shprintzen)	Defeitos do palato, hipoplasia das asas do nariz, nariz longo, defeitos cardíacos conotruncais, retardo da fala, distúrbio do aprendizado, distúrbio semelhante a esquizofrenia	del 22 q11 (maioria dos casos)	Materna ou paterna
Smith-Magenis	Braquicefalia, ponte nasal larga, mandíbula proeminente, mãos curtas e largas, retardo da fala, deficiência mental	del 17 p11.2	Materna ou paterna
Williams	Baixa estatura, hipercalcemia; defeitos cardíacos, especialmente estenose aórtica supravalvar; face característica semelhante a um duende, deficiência mental	del 17 q11.23 (maioria dos casos)	Materna ou paterna
Beckwith-Wiedemann	Macrossomia, macroglossia, onfalocele (alguns casos), hipoglicemia, hemi-hipertrofia, lobos das orelhas transversos	dup 11 p15 (alguns casos)	Paterna

- A **síndrome de Prader-Willi** (SPW) é um distúrbio de ocorrência esporádica, associado a baixa estatura, deficiência mental leve, obesidade, **hiperfagia** (alimentação excessiva) e hipogonadismo.
- A **síndrome de Angelman** é caracterizada por deficiência mental grave, microcefalia, braquicefalia, convulsões e **movimentos atáxicos (incoordenados)** dos membros e tronco.

A SPW e a síndrome de Angelman geralmente estão associadas a uma deleção visível da banda q12 no cromossomo 15. O fenótipo clínico é determinado pelo genitor de origem do cromossomo 15 deletado. Se a deleção for observada na mãe, ocorrerá síndrome de Angelman; se for transmitida pelo pai, a criança exibirá o fenótipo da SPW. Isso sugere o fenômeno de ***imprinting* genético**, em que a expressão diferencial do material genético depende do sexo do genitor responsável pela transmissão. Um dos dois alelos dos pais está ativo e o outro inativo devido a fatores epigenéticos. A perda da expressão do alelo ativo provoca distúrbios do neurodesenvolvimento.

Citogenética molecular

Os métodos para fusão da citogenética clássica com a **tecnologia de DNA** facilitaram as definições precisas de anormalidades cromossômicas, localização e origem, incluindo translocações não equilibradas, cromossomos acessórios ou marcadores e **mapeamento gênico**. Uma abordagem para identificação cromossômica é baseada na hibridização *in situ* fluorescente (FISH), na qual sondas de DNA específicas para um cromossomo aderem a regiões complementares localizadas nos cromossomos específicos. Isso permite uma melhor identificação da localização e do número de cromossomos em esfregaços de metáfase ou células em interfase. As técnicas de **FISH** realizadas em células na interfase logo poderão reduzir a necessidade de cultura de células para análise de cromossomos específicos, como é o caso do **diagnóstico pré-natal de trissomias fetais**.

Estudos usando sondas FISH subteloméricas em indivíduos com deficiência mental de origem desconhecida, com ou sem defeitos congênitos, identificaram deleções cromossômicas submicroscópicas ou duplicações em 5% a 10% desses indivíduos. As alterações no número de cópias da sequência de DNA são identificadas em tumores sólidos e estão associadas a anormalidades do desenvolvimento e deficiência mental.

A **hibridização genômica comparativa (CGH)** pode detectar e mapear alterações em regiões específicas do genoma. CGH baseada em microarranjos (*microarray* – hibridização genômica comparativa em arranjo) está sendo usada para identificar rearranjos genômicos em indivíduos previamente considerados portadores de

deficiência mental ou múltiplos defeitos congênitos de origem desconhecida apesar dos resultados de testes normais na análise cromossômica ou na análise genética tradicional. Essas investigações tornaram-se importantes na avaliação de rotina de pacientes com deficiência mental previamente sem explicação, autismo e múltiplas anomalias congênitas.

Duplicações

Algumas anormalidades são representadas como uma parte de um cromossomo duplicado dentro de um cromossomo (Fig. 20-11*D*), fixado a um cromossomo ou como um fragmento separado. *As duplicações são mais comuns que as deleções e são menos nocivas porque não existe perda de material genético*. Contudo, o fenótipo resultante geralmente inclui comprometimento mental ou defeitos congênitos. A duplicação pode envolver parte de um gene, todo o gene ou uma série de genes.

Inversão

A inversão é uma aberração cromossômica em que um segmento de um cromossomo é invertido. A **inversão paracêntrica** está confinada a um único braço do cromossomo (Fig. 20-11*E*), enquanto a **inversão pericêntrica** envolve os dois braços e inclui o centrômero. Portadores de inversões pericêntricas correm o risco de ter descendentes com defeitos congênitos devido ao cruzamento desigual e segregação inadequada na meiose (Capítulo 2, Fig. 2-2).

Isocromossomos

Um **isocromossomo** é produzido quando o centrômero sofre divisão transversal em vez de longitudinal (Fig. 20-11*E*), criando um cromossomo onde um braço está ausente e o outro é duplicado. *Parece ser a anormalidade estrutural mais comum do cromossomo X*. Pessoas com essa aberração geralmente apresentam baixa estatura e outros **estigmas** (evidências visíveis de doença) da **síndrome de Turner** (a 20-5). Essas características estão relacionadas com a perda de um braço de um cromossomo X.

Defeitos Congênitos Causados por Genes Mutantes

Entre 7% e 8% dos defeitos congênitos são causados por defeitos gênicos (Fig. 20-1). Uma **mutação**, geralmente envolvendo perda ou alteração da função de um gene, é qualquer alteração permanente e capaz de ser herdada na sequência do DNA genômico. Uma vez que uma alteração aleatória tem pouca probabilidade de provocar melhora no desenvolvimento, *a maioria das mutações é prejudicial e algumas são letais*.

A **taxa de mutação** pode ser aumentada por vários agentes ambientais, como *altas doses de radiação ionizante.* Defeitos resultantes de mutações gênicas são herdados de acordo com as leis mendelianas (leis da hereditariedade de traços de genes únicos que constituem a base da ciência da genética); consequentemente, podem ser feitas previsões sobre a probabilidade de sua *ocorrência nos filhos das pessoas afetadas e em outros parentes*. Um exemplo de defeito congênito herdado de modo dominante é a **acondroplasia** (Fig. 20-13), que resulta de uma mutação de transição de G para A no nucleotídeo 1138 do DNAc no gene do receptor do fator de crescimento de fibroblastos 3 no cromossomo 4p. Outros defeitos, como **hiperplasia suprarrenal congênita** (Fig. 20-18) e a **microcefalia** (Capítulo 17, Fig. 17-36), são atribuídas a herança autossômica recessiva. Os *genes autossômicos recessivos se manifestam apenas quando homozigotos*; como consequência, muitos portadores desses genes (heterozigotos) não são detectados.

FIGURA 20-13 Um menino jovem com acondroplasia apresenta baixa estatura, membros e dedos curtos, comprimento normal do tronco, pernas curvadas, cabeça relativamente grande, testa proeminente e ponte nasal deprimida.

A **síndrome do X frágil** é a segunda causa hereditária mais comum de deficiência intelectual moderada após a síndrome de Down (Fig. 20-14). Ela é um dos mais de 200 distúrbios ligados ao X associados ao comprometimento mental. A síndrome do X frágil ocorre em 1 a cada 4.000 nascimentos do sexo masculino. Distúrbios do espectro autista são prevalentes nessa condição. O diagnóstico dessa síndrome pode ser confirmado por análise cromossômica demonstrando o cromossomo X frágil em Xq27.3, ou por estudos de DNA demonstrando uma expansão dos nucleotídeos CGG em uma região específica do gene *FMR1*.

FIGURA 20-14 Irmãos com síndrome do X frágil. **A**, Um menino de 8 anos de idade com deficiência mental apresenta um aspecto relativamente normal com face longa e orelhas proeminentes. **B**, Sua irmã de 6 anos de idade, que também tem essa síndrome, apresenta incapacidade de aprendizado leve e características semelhantes de face longa e orelhas proeminentes. Observar o estrabismo (desvio do olho direito). Embora este seja um distúrbio ligado ao X, mulheres portadoras às vezes expressam a doença.

Vários distúrbios genéticos são causados por **expansão de trinucleotídeos** (combinação de três nucleotídeos adjacentes) em genes específicos. Outros exemplos incluem *distrofia miotônica*, *doença de Huntington*, *atrofia espinobulbar* (síndrome de Kennedy), *ataxia de Friedreich* e outros. *Os* genes recessivos ligados ao X geralmente manifestam-se nos homens afetados (hemizigotos) e, ocasionalmente, em mulheres portadoras (heterozigotas), assim como na síndrome do X frágil (Fig. 20-14).

O *genoma humano compreende um número estimado de* ***20.000 a 25.000 genes por conjunto haploide*** ou 3 bilhões de pares de bases. Devido à colaboração entre o **Projeto Genoma Humano** e pesquisas internacionais, muitas mutações de genes causadoras de doenças e defeitos congênitos foram e continuarão a ser identificadas. A maioria dos genes será sequenciada e sua função específica determinada.

A determinação das causas de defeitos congênitos requer uma compreensão maior da expressão gênica no início do desenvolvimento. A maioria dos genes é expressa em uma ampla variedade de células e está envolvida nas funções metabólicas celulares básicas, como síntese de ácidos nucleicos e proteínas, biogênese do citoesqueleto e organelas e transporte de nutrientes e outros mecanismos celulares. Esses genes são referidos como **genes de manutenção.** Os genes especializados são expressos em momentos específicos em células específicas e definem as centenas de tipos celulares que constituem o organismo humano. *Um aspecto essencial da biologia do desenvolvimento é a* ***regulação da expressão gênica.*** A regulação geralmente é obtida por fatores de transcrição que se ligam a elementos reguladores ou promotores de genes específicos.

A **regulação epigenética** refere-se a alterações do fenótipo (aspecto) ou da expressão gênica causadas por outros mecanismos além de alterações das sequências de DNA subjacentes. Os mecanismos das alterações epigenéticas não são totalmente claros, porém a modificação dos fatores de transcrição, metilação de DNA e modificação de histonas podem ser centrais na alteração de eventos do desenvolvimento. Vários defeitos congênitos, incluindo problemas do neurodesenvolvimento (p. ex., distúrbios do espectro autista), podem ser o resultado de uma alteração da expressão gênica decorrente de compostos químicos ambientais, drogas e estresse materno ou alteração da nutrição em vez de alterações das sequências do DNA.

O ***imprinting*** **genômico** é um processo epigenéticono qual o alelo herdado da mãe ou do pai é marcado por metilação (*imprinted*), o que silencia esse gene e permite a expressão do gene sem o *imprinting* do outro genitor. Apenas o **alelo paterno ou materno** (qualquer um em uma série de dois ou mais genes diferentes) de um gene é ativo nos descendentes. Portanto, o sexo do genitor responsável pela transmissão influencia a expressão ou a não expressão de alguns genes (Tabela 20-4).

Na síndrome de Prader-Willi (**SPW**) e na síndrome de Angelman, o fenótipo é determinado conforme a microdeleção seja transmitida pelo pai (SPW) ou pela mãe (síndrome de Angelman). Em um número substancial de casos de SPW e síndrome de Angelman e em vários outros distúrbios genéticos, a condição surge a partir de um fenômeno referido como **dissomia uniparental.** Na SPW e na síndrome de Angelman, as duas cópias do cromossomo 15 são originadas de apenas um dos pais. A SPW ocorre quando as duas são derivadas da mãe e a síndrome de Angelman ocorre quando as duas são derivadas do pai. Acredita-se que o mecanismo comece com um concepto trissômico, seguido por uma perda do cromossomo extra no início da divisão celular pós-zigótica. Isso resulta em uma célula "resgatada" onde os dois cromossomos foram derivados de um mesmo genitor.

A dissomia uniparental envolve vários pares cromossômicos. Alguns estão associados a resultados clínicos adversos envolvendo os pares de cromossomos 6 (*diabetes mellitus* neonatal transitória), 7 (síndrome de Silver-Russell) e 15 (SPW e síndrome de Angelman), enquanto outros (1 e 22) não estão associados a efeitos fenotípicos anormais.

Os genes homeobox são encontrados em todos os vertebrados. Estes apresentam sequências e ordens altamente conservadas. Eles estão envolvidos no início do desenvolvimento embrionário e especificam a identidade e arranjo espacial dos segmentos corporais. Os produtos proteicos desses genes ligam-se ao DNA e formam fatores de transcrição que regulam a expressão gênica. Os distúrbios associados a algumas mutações do gene homeobox são descritos na Tabela 20-5.

Tabela 20-5

Distúrbios Humanos Associados a Mutações Homeobox

SÍNDROME	ASPECTOS CLÍNICOS	GENE
Síndrome de Waardenburg (tipo I)	Madeixa frontal branca do cabelo, deslocamento lateral do canto interno dos olhos, surdez coclear, heterocromia, tendência a formação de fendas faciais, herança autossômica dominante	Gene *PAX3* (antigamente *HUP2*), homólogoao gene *Pax3* do camundongo
Simpolidactilia (sindactilia tipo II)	Membranas entre e duplicação dos dedos, metacarpos supranumerários, herança autossômica dominante	Mutação *HOXD13*
Holoprosencefalia (uma forma)	Separação incompleta dos ventrículos laterais encefálicos, anoftalmia ou ciclopia, hipoplasia ou fendas faciais na linha média, incisivo central dos maxilares único, hipotelorismo, herança autossômica dominante com expressão amplamente variável	Mutação *SHH* (antigamente *HPE3*), homólogo ao gene sonic hedgehog da *Drosophila* para polaridade segmentar
Esquizencefalia (tipo II)	Fenda com espessura total nos ventrículos encefálicos muitas vezes provocando convulsões, espasticidade e deficiência mental	Mutação em linha germinativa do gene homeobox *EMX2*, homólogo ao *Emx2 do camundongo*

Vias de Sinalização do Desenvolvimento

A embriogênese normal é regulada por várias cascatas de sinalização complexas (Capítulo 21). *Mutações ou alterações em qualquer uma dessas vias de sinalização pode provocar defeitos congênitos*. Muitas vias são autônomas e alteram a diferenciação apenas de uma célula em particular, como é o caso das proteínas produzidas pelos grupos de genes *HOXA e HOXD* (onde as mutações provocam uma variedade de defeitos dos membros). Outros **fatores de transcrição** agem influenciando o padrão da expressão gênica das células adjacentes. Esses controles de sinal de curto alcance podem agir como interruptores de ativação-desativação simples *(sinais parácrinos)*; os chamados **morfogenes** estimulam muitas respostas nas células-alvo dependendo do seu nível de expressão (concentração).

Uma dessas vias de sinalização do desenvolvimento é iniciada por uma proteína secretada chamada de **sonic hedgehog** (SHH) que inicia uma cadeia de eventos, resultando na ativação e repressão de células-alvo por fatores de transcrição na família GLI. Perturbações (alterações) na regulação da via de sinalização Shh-Patched-Gli (SHH--PTCH-GLI) provocam várias doenças humanas, incluindo alguns tipos de câncer e defeitos congênitos.

SHH é expressa na notocorda, a placa do assoalho do tubo neural, no encéfalo e outras regiões, como a zona de atividade polarizadora dos membros em desenvolvimento e do intestino. Mutações esporádicas e herdadas no gene *SHH* humano provocam a **holoprosencefalia** (Capítulo 17, Fig. 17-40), um defeito da linha média de

gravidade variável que envolve septação anormal do SNC, fendas faciais, incisivo central único, hipotelorismo ou um único olho ciclópico (Capítulo 18, Fig. 18-6). A proteína SHH precisa ser processada em uma forma ativa e é modificada pela adição de uma porção de colesterol. Defeitos da biossíntese de colesterol, como no distúrbio autossômico recessivo, **síndrome de Smith-Lemli-Opitz** (deficiência mental, pequena estatura, ptose e defeitos na genitália masculina), compartilham muitas características, particularmente defeitos encefálicos e dos membros remanescentes, com doenças relacionadas com SHH. Isso sugere que a sinalização via SHH possa ter um papel central em vários distúrbios genéticos.

Três fatores de transcrição codificados por genes *GLI* estão na via SHH-PTCH-GLI. As mutações do gene *GLI3* foram implicadas em vários distúrbios dominantes autossômicos, incluindo a **síndrome da cefalopolissindactilia de Greig** (deleções ou mutações de ponto), **síndrome de Pallister-Hall** com hamartomas hipotalâmicos, polidactilia central ou pós-axial e outros defeitos da face, encéfalo e membros (mutações por quadro de leitura ou de perda de sentido; polidactilia pós-axial familiar simples tipos A e B; e polidactilia pré-axial tipo IV (mutações de perda de sentido, troca de sentido e do quadro de leitura).

Uma lista completa, oficial e atualizada diariamente de todos os distúrbios genéticos humanos e *loci* gênicos conhecidos pode ser encontrada no site Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (www.ncbi.nlm.nih.gov/omim). O OMIM é mantido pelo McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine na John Hopkins University e pelo National Center for Biotechnology Information na National Library of Medicine.

Defeitos congênitos causados por fatores ambientais

Embora o embrião humano esteja bem protegido no útero, muitos agentes ambientais (**teratógenos**) podem causar alterações do desenvolvimento após a exposição materna a eles (Tabela 20-6). *Um teratógeno é qualquer agente que possa produzir um defeito congênito (anomalia congênita) ou aumentar a incidência de um defeito na população.* **Fatores ambientais** (p. ex., infecções, drogas) podem simular condições genéticas, como quando dois ou mais filhos de pais normais são afetados. *Um princípio importante é que nem tudo que é familiar é genético.*

Tabela 20-6

Teratógenos Conhecidos como Causadores de Defeitos Congênitos Humanos

AGENTES	DEFEITOS CONGÊNITOS MAIS COMUNS
Fármacos/Drogas	
Álcool	Síndrome alcoólica fetal: RCIU, deficiência mental, microcefalia, anomalias oculares, anormalidades articulares, fissuras palpebrais curtas
Androgênios e altas doses de progestogênios	Vários graus de masculinização de fetos do sexo feminino: genitália externa ambígua resultando em fusão labial e hipertrofia do clitóris
Aminopterina	RCIU; defeitos esqueléticos, malformações do SNC, principalmente meroencefalia (a maior parte do encéfalo está ausente)
Carbamazepina	DTN, defeitos craniofaciais, retardo do desenvolvimento
Cocaína	RCIU, prematuridade, microcefalia, infarto cerebral, defeitos urogenitais, distúrbios neurocomportamentais
Dietilestilbestrol	Anormalidades do útero e da vagina, erosão e cristas do colo
Isotretinoína (ácido 13-*cis*-retinoico)	Anormalidades craniofaciais; DTNs como espinha bífida cística; defeitos cardiovasculares; fenda palatina; aplasia tímica
Carbonato de lítio	Vários defeitos, geralmente envolvendo o coração e grandes vasos
Metotrexato	Múltiplos defeitos, especialmente esqueléticos, envolvendo a face, o crânio, os membros e a coluna vertebral
Misoprostol	Anormalidades de membros, defeitos do nervo ocular e cranial, distúrbios do espectro autista
Fenitoína	Síndrome fetal da hidantoína: RCIU, microcefalia, deficiência mental, sutura frontal em crista, pregas epicantais internas, ptose palpebral, ponte nasal larga e deprimida, hipoplasia das falanges
Tetraciclina	Dentes manchados, hipoplasia do esmalte
Talidomida	Desenvolvimento anormal dos membros como meromelia (ausência parcial) e amelia (ausência completa);defeitos faciais; anomalias sistêmicas como defeitos cardíacos, renais e oculares
Trimetadiona	Retardo do desenvolvimento, sobrancelhas em forma de V, orelhas em implantação baixa, fenda labial e/ou palatina
Ácido valproico	Anomalias craniofaciais, DTNs, anormalidades cognitivas, frequentemente hidrocefalia, defeitos cardíacos e esqueléticos
Varfarina	Hipoplasia nasal, epífises mosqueadas, falanges hipoplásicas, anomalias oculares, deficiência mental
Compostos químicos	
Metilmercúrio	Atrofia encefálica, espasticidade, convulsões, deficiência mental
Bifenilas policloradas	RCIU, alteração da cor da pele
Infecções	
Citomegalovírus	Microcefalia, coriorretinite, perda auditiva neurossensorial, retardo do desenvolvimento psicomotor/mental, hepatoesplenomegalia, hidrocefalia, paralisia cerebral, calcificação encefálica (periventricular)
Vírus da hepatite B	Nascimento pré-termo, baixo peso ao nascimento, macrossomia fetal
Vírus herpes simples	Vesículas e cicatrizes na pele, coriorretinite, hepatomegalia, trombocitopenia, petéquias, anemia hemolítica, hidroanencefalia
Parvovírus humano B19	Anemia fetal, hidropsia fetal não imune, morte fetal
Vírus da rubéola	RCIU, retardo do crescimento pós-natal, anormalidades cardíacas e de grandes vasos, microcefalia, surdez neurossensorial, catarata, microftalmia, glaucoma, retinopatia pigmentada, deficiência mental, sangramento neonatal, hepatoesplenomegalia, osteopatia, defeitos dentários
Toxoplasma gondii	Microcefalia, deficiência mental, microftalmia, hidrocefalia, coriorretinite, calcificações cerebrais, perda auditiva, distúrbio neurológico
Treponema pallidum	Hidrocefalia, surdez congênita, deficiência mental, dentes e ossos anormais
Vírus da encefalite equina venezuelana	Microcefalia, microftalmia, agenesia cerebral, necrose do SNC, hidrocefalia
Vírus da varicela	Cicatrizes cutâneas (distribuição por dermátomos), defeitos neurológicos (p. ex., paresia [paralisia incompleta]) de membros, hidrocefalia, convulsões, catarata, microftalmia, síndrome de Horner, atrofia óptica, nistagmo, coriorretinite, microcefalia, deficiência mental, anomalias esqueléticas (p. ex., hipoplasia de membros, dedos das mãos e dos pés), anomalias urogenitais
Radiação	
Altos níveis de radiação ionizante	Microcefalia, deficiência mental, anomalias esqueléticas, retardo de crescimento, catarata

DTN, Defeito do tubo neural; *RCIU*, restrição do crescimento intrauterino; *SNC*, sistema nervoso central.

Os órgãos e as partes de um embrião são mais sensíveis a agentes teratogênicos durante os períodos de diferenciação rápida (Fig. 20-15). Os fatores ambientais causam 7% a 10% dos defeitos congênitos (Fig. 20-1).

Uma vez que a diferenciação bioquímica precede a diferenciação morfológica, o período no qual as estruturas são sensíveis à interferência dos teratógenos geralmente precede o estágio de seu desenvolvimento visível em alguns dias.

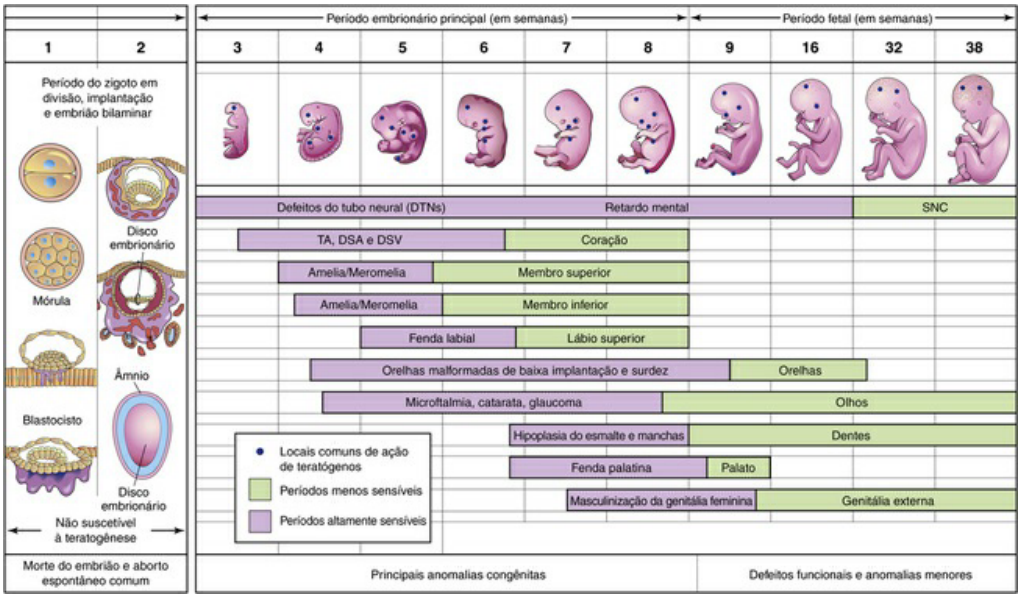


FIGURA 20-15 Períodos críticos no desenvolvimento pré-natal humano. Durante as duas primeiras semanas de desenvolvimento, o embrião geralmente não é suscetível a teratógenos; um teratógeno lesa todas ou a maior parte das células, resultando em morte do embrião ou lesa apenas algumas células, permitindo que o concepto se recupere e que o embrião se desenvolva sem defeitos congênitos. Durante períodos altamente sensíveis *(lilás)*, podem ser produzidos os defeitos congênitos maiores (p. ex., amelia, ausência de membros, defeitos do tubo neural, espinha bífida cística). Durante estágios menos sensíveis a teratógenos *(verde)*, defeitos menores podem ser induzidos (p. ex., hipoplasia dos polegares). *DSA*, Defeito do septo atrial; *DSV*, defeito do septo ventricular; *SNC*, sistema nervoso central; *TA*, tronco arterioso.

Teratógenos não parecem causar defeitos até que a diferenciação celular tenha começado; contudo, suas ações iniciais (p. ex., durante as duas primeiras semanas) podem causar morte do embrião. Os mecanismos exatos pelos quais drogas, compostos químicos e outros fatores ambientais perturbam o desenvolvimento embrionário e induzem anormalidades ainda é obscuro. Mesmo os mecanismos de ação da talidomida no embrião são um mistério e mais de 20 hipóteses foram postuladas para explicar como esse **agente hipnótico** perturba o desenvolvimento embrionário.

Muitos estudos demonstraram que algumas influências hereditárias e ambientais podem afetar de modo adverso o desenvolvimento embrionário ao alterar os processos fundamentais como o compartimento intracelular, a superfície da célula, a matriz extracelular e o ambiente fetal. Foi sugerido que a resposta celular inicial possa assumir mais de uma forma (genética, molecular, bioquímica ou biofísica), resultando em diferentes sequências de alterações celulares (morte celular, interação celular ou indução defeituosa, redução da biossíntese de substratos, prejuízo de movimentos morfogênicos e perturbação mecânica). Eventualmente, esses diferentes tipos de lesão patológica podem provocar um defeito final (morte intrauterina, defeitos do desenvolvimento, retardo do crescimento fetal ou perturbações funcionais) por meio de uma via comum.

O rápido progresso da biologia molecular está fornecendo mais informações sobre o controle genético da diferenciação e a cascata de eventos envolvida na expressão dos genes homeoboxe na formação de padrões. É razoável especular que a perturbação da atividade gênica em qualquer estágio crítico poderia provocar um defeito do desenvolvimento. Essa visão é confirmada por estudos que mostram que a exposição de embriões de camundongos e anfíbios ao teratógeno **ácido retinoico** (metabólito da vitamina A) altera os domínios da expressão gênica e perturba a morfogênese normal. **O ácido retinoico é altamente conhecido como teratogênico**. Os pesquisa dores estão dirigindo atenção aos mecanismos moleculares do desenvolvimento anormal em uma tentativa de compreender melhor a patogênese dos defeitos congênitos.

Princípios da Teratogênese

Ao considerar a possível teratogenicidade de um medicamento ou composto químico, *três princípios importantes devem ser considerados:*

- Os períodos críticos do desenvolvimento.
- A dose do medicamento ou do composto químico.
- O genótipo (constituição genética) do embrião.

Períodos Críticos do Desenvolvimento Humano

O estágio do desenvolvimento do embrião em que ele encontra um fármaco ou um vírus determina sua suscetibilidade ao teratógeno (Fig. 20-15). O período mais crítico do desenvolvimento é quando a divisão celular, a diferenciação celular e a morfogênese estão no seu auge. A Tabela 20-7 indica as frequências relativas dos defeitos congênitos para alguns órgãos.

Tabela 20-7

Principais Defeitos em Órgãos Humanos ao Nascimento

ÓRGÃO	INCIDÊNCIA
Encéfalo	10 em 1.000
Coração	8 em 1.000
Rins	4 em 1.000
Membros	2 em 1.000
Todos os outros	6 em 1.000
Total	30 em 1.000

Dados de Connor JM, Ferguson-Smith MA: *Essential medical genetics*, ed 2, Oxford, UK, 1987, Blackwell Scientific Publications.

O **período crítico de desenvolvimento do encéfalo vai de 3 a 16 semanas,** porém o desenvolvimento pode ser alterado após essa data porque o encéfalo está sofrendo diferenciação e crescimento rápido no momento do nascimento. Os teratógenos podem produzir deficiência mental durante os períodos embrionário e fetal (Fig. 20-15).

O **desenvolvimento dos dentes** continua muito tempo após o nascimento (Capítulo 19, Tabela 19-1). O desenvolvimento dos dentes permanentes pode ser perturbado por **tetraciclinas** a partir de 14 semanas de vida fetal até 8 anos após o nascimento (Capítulo 19, Fig. 19-20*E*). O **sistema esquelético** também apresenta um período crítico de desenvolvimento prolongado que se estende até a infância e o crescimento dos tecidos esqueléticos fornece uma boa medida do crescimento geral.

Perturbações ambientais, durante as duas primeiras semanas após a fecundação, podem interferir na clivagem do zigoto e na implantação do blastocisto e podem causar morte precoce e **aborto espontâneo de um embrião.** Contudo, não são conhecidas perturbações durante as duas primeiras semanas que causem defeitos congênitos (Fig. 20-15). *Teratógenos que atuem nas duas primeiras semanas matarão o embrião ou seus efeitos prejudiciais serão compensados por propriedades regulatórias potentes do embrião inicial.* A maior parte do desenvolvimento nas primeiras 4 semanas envolve a formação de estruturas extraembrionárias como o âmnio, a vesícula umbilical e o saco coriônico (Capítulo 3, Fig. 3-8 e Cap. 5, Figs. 5-1 e 5-18).

O desenvolvimento do embrião pode ser prejudicado mais facilmente quando os tecidos e órgãos estão em formação (Fig. 20-16, Fig. 20-15). Durante esse **período de organogênese** (4 a 8 semanas; Cap. 1, Fig. 1-1), os teratógenos podem induzir defeitos congênitos importantes. **Defeitos fisiológicos** como defeitos morfológicos menores das orelhas externas e perturbações funcionais como deficiência mental, provavelmente serão o resultado de uma *perturbação do desenvolvimento durante o período fetal (da nona semana até o nascimento).* Alguns **micro-organismos**, como o *Toxoplasma gondii*, causam defeitos congênitos graves, particularmente no encéfalo e nos olhos, quando infectam o feto (Figs. 20-22 e 20-23 e Tabela 20-6).

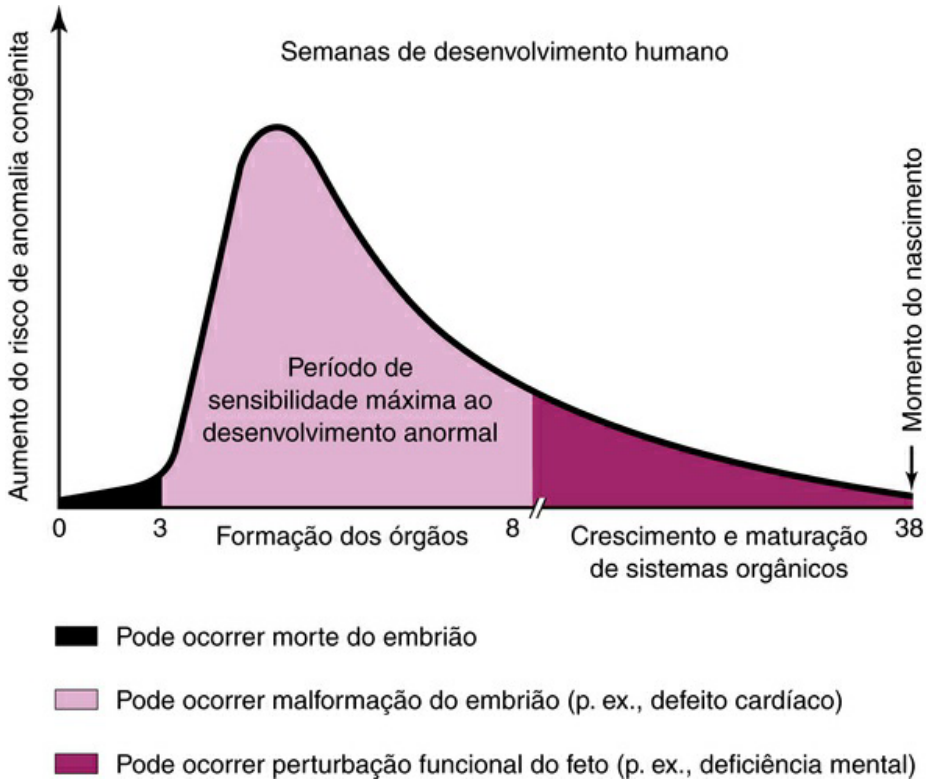


FIGURA 20-16 O risco de defeitos congênitos aumenta durante organogênese.

Cada tecido, órgão e sistema de um embrião têm um período crítico no qual seu desenvolvimento pode ser prejudicado (Fig. 20-15). O tipo de defeito congênito produzido depende de quais partes, tecidos e órgãos são mais suscetíveis no momento de ação do teratógeno. Vários exemplos mostram como os teratógenos podem afetar diferentes sistemas orgânicos que estejam se desenvolvendo ao mesmo tempo:

- **Altos níveis de radiação ionizante** produzem defeitos do SNC (encéfalo e medula espinal) e olhos.
- **A infecção pelo vírus da rubéola** provoca defeitos oculares (glaucoma e catarata), surdez e defeitos cardíacos.
- **Fármacos como talidomida** induzem defeitos dos membros e outras anomalias como defeitos cardíacos e renais.

No início do período crítico de desenvolvimento dos membros, a talidomida causa defeitos graves, como meromelia, que é uma ausência de partes dos membros superiores e inferiores (Fig. 20-20). Mais tarde, no período sensível, a talidomida causa defeitos leves a moderados dos membros como hipoplasia do rádio e da ulna.

As **tabelas cronológicas em embriologia** (Fig. 20-15) são úteis ao considerar a causa de um defeito congênito humano, mas é errado supor que defeitos sempre resultarão de um único evento que tenha ocorrido durante o período crítico ou que seja possível determinar a partir dessas tabelas o dia exato em que o defeito foi produzido. Apenas é possível declarar que o teratógeno poderia prejudicar o desenvolvimento antes do final do período mais crítico para aquele tecido, parte ou órgão. Por exemplo, o período crítico para o desenvolvimento dos membros vai de 24 a 36 dias após a fecundação (Capítulo 1, Fig. 1-1).

Dose de Fármacos ou Compostos Químicos

Pesquisas em animais mostraram que existe uma relação dose-resposta para os teratógenos, mas a dose usada em animais para produzir defeitos geralmente corresponde a níveis muito mais altos que as exposições humanas. Consequentemente, *estudos em animais não podem ser imediatamente aplicáveis a gestações humanas*. Para que um fármaco seja considerado um **teratógeno humano**, uma relação dose-resposta deve ser observada e quanto maior a exposição durante a gravidez, mais intenso o efeito fenotípico.

Genótipo do embrião

Inúmeros exemplos em animais experimentais e vários casos suspeitos em seres humanos mostram que existem diferenças genéticas em resposta ao teratógeno. A **fenitoína**, por exemplo, é um teratógeno humano bem conhecido (Tabela 20-6). Entre 5% e 10% dos embriões expostos a essa medicação anticonvulsivante

desenvolvem a **síndrome fetal da hidantoína** (Fig. 20-19). Aproximadamente um terço dos embriões expostos, porém, apresenta apenas alguns defeitos congênitos e mais da metade dos embriões não é afetada. Parece, portanto, que o genótipo do embrião determina se o agente teratogênico prejudicará seu desenvolvimento.

Teratógenos Humanos

O conhecimento de que alguns agentes podem perturbar o desenvolvimento pré-natal oferece a oportunidade de prevenir alguns defeitos congênitos. Por exemplo, se as mulheres conhecerem os efeitos **nocivos** de drogas como álcool, compostos químicos ambientais (p. ex., bifenilas policloradas) e alguns vírus, a maioria não irá expor seus embriões a esses agentes teratogênicos.

O objetivo do **teste de teratogenicidade** de medicamentos, compostos químicos, aditivos alimentares e pesticidas é identificar agentes que possam causar malformações durante o desenvolvimento humano e alertar gestantes sobre os perigos a seus embriões/fetos.

Prova de teratogenicidade

Para provar que agentes são teratógenos, deve ser demonstrado que a frequência de defeitos aumenta acima da taxa espontânea nas gestações em que a mãe for exposta ao agente (**abordagem prospectiva**) ou que *recém-nascidos malformados* apresentam uma história de exposição materna ao agente com mais frequência que crianças normais (**abordagem retrospectiva**). É difícil obter esses dois tipos de dados de uma forma não tendenciosa. *Os relatos de caso não são convincentes, a não ser que tanto o agente quanto o tipo de defeito sejam tão raros que sua associação em vários casos possa ser considerada não coincidente.*

Testes de medicamentos em animais

Embora o teste de medicamentos em animais no período gestacional seja importante, os resultados têm valor limitado para prever os efeitos do medicamento em embriões humanos. Experimentos em animais podem sugerir apenas que efeitos semelhantes poderiam ocorrer em seres humanos. Se um medicamento ou composto químico produzir efeitos teratogênicos em duas ou mais espécies, a probabilidade de um possível risco em seres humanos deve ser considerada elevada, mas a dose do medicamento também deve ser levada em conta.

Fármacos como Teratógenos

A teratogenicidade de fármacos varia consideravelmente. Alguns teratógenos (p. ex., **talidomida**) causam comprometimento grave do desenvolvimento se administrados durante o período de organogênese da quarta a oitava semanas (Fig. 20-15 e 20-20). Outros teratógenos causam deficiência mental, restrição do crescimento e outros defeitos se usados em excesso durante todo o desenvolvimento. No caso do álcool, não existe uma quantidade segura durante a gravidez.

O uso de medicamentos prescritos e vendidos sem prescrição durante a gravidez é surpreendentemente alto. De 40% a 90% das mulheres consomem pelo menos um medicamento vendido sem prescrição durante a gravidez. Um relatório feito a partir de uma base de dados de medicamentos prescritos mostra que gestantes podem receber prescrições de mais de 10 medicamentos. Vários estudos indicaram que algumas gestantes recebem em média quatro medicamentos, excluindo suplementos nutricionais, e que aproximadamente metade dessas mulheres vai recebê-los durante o período altamente sensível (Fig. 20-15).

O consumo de fármacos tende a ser maior durante o período crítico de desenvolvimento entre tabagistas intensos e usuários de álcool. Apesar disso, menos de 2% dos defeitos congênitos são causados por fármacos e compostos químicos. Apenas alguns fármacos foram implicados positivamente como agentes teratogênicos humanos (Tabela 20-6).

Embora apenas 7% a 10% dos defeitos congênitos sejam causados por teratógenos reconhecíveis (agentes ambientais) (Fig. 20-1), novos agentes continuam a ser identificados. *As mulheres devem evitar todas as medicações durante o primeiro trimestre, a não ser que exista um motivo médico sólido para seu uso e* então apenas se os medicamentos forem reconhecidos como razoavelmente seguros para o embrião. Embora estudos bem controlados de algumas drogas (p. ex., maconha) não tenham conseguido demonstrar um risco teratogênico para os embriões, elas afetam o desenvolvimento do embrião (p. ex., diminuição do crescimento fetal, peso ao nascimento).

Tabagismo

O tabagismo materno durante a gravidez é uma causa bem estabelecida de **restrição do crescimento intrauterino (RCIU).** Apesar das advertências de que o tabagismo é nocivo para o embrião ou feto, algumas mulheres continuam a fumar durante suas gestações. Entre tabagistas intensas, o parto prematuro é duas vezes mais frequente que entre as mães que não fumam (Capítulo 6, Fig. 6-11). Um **baixo peso ao nascimento** (menos de 2.000 g) é o principal indicador de morte infantil.

Em um estudo populacional caso-controle, houve um aumento modesto na incidência de **defeitos cardíacos conotruncais e do septo atrioventricular** associados ao tabagismo materno no primeiro trimestre. Existem algumas evidências de que o tabagismo materno possa causar anomalias do trato urinário, problemas comportamentais e RCIU.

A **nicotina** contrai os vasos sanguíneos uterinos, *diminuindo o fluxo sanguíneo uterino e* reduzindo o suprimento de oxigênio e nutrientes disponíveis para o embrião e o feto a partir do sangue materno no espaço interviloso da placenta (Capítulo 7, Figs. 7-5 e 7-7). A deficiência resultante prejudica o crescimento celular e pode ter um efeito adverso sobre o desenvolvimento mental. Altos níveis de carboxiemoglobina, resultantes do tabagismo, aparecem no sangue materno e fetal e podem alterar a capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue. Uma **hipóxia fetal crônica** (baixos níveis de oxigênio) pode ocorrer e afetar o crescimento e desenvolvimento fetais. *O tabagismo materno também está associado a volumes encefálicos menores em lactentes pré-termo.*

Álcool

O alcoolismo afeta 1% a 2% das mulheres em idade fértil. O consumo de níveis moderados e altos de álcool no início da gravidez pode alterar o crescimento e a morfogênese do embrião ou do feto. Recém-nascidos de **mães alcoólicas crônicas** exibem um padrão de defeitos específicos, incluindo deficiência de crescimento pré e pós-natal, deficiência mental e outros defeitos (Fig. 20-17; Tabela 20-6).

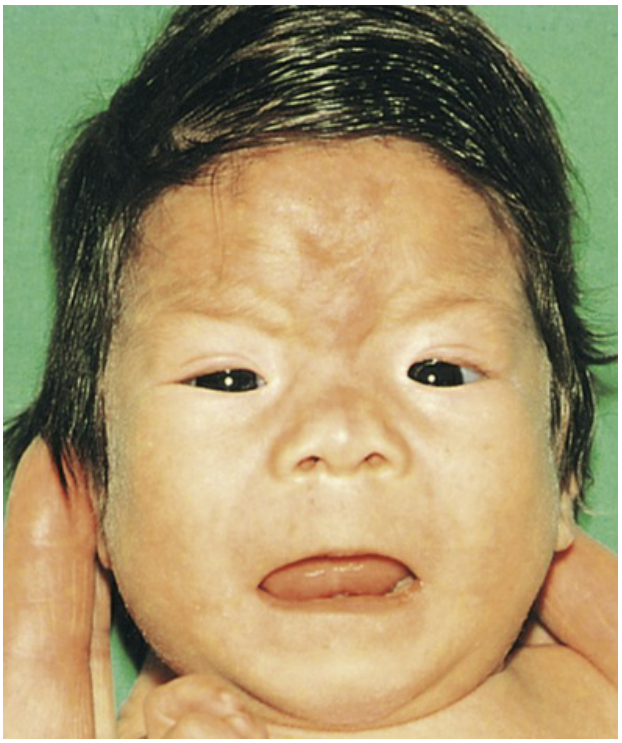


FIGURA 20-17 Um lactente com síndrome alcoólica fetal apresenta lábio superior fino, filtro (sulco vertical na parte medial do lábio superior) alongado e pouco formado, fissuras palpebrais curtas, ponte nasal achatada e nariz curto.

Microcefalia (neurocrânio pequeno) (Capítulo 17, Fig. 17-36), fissuras palpebrais curtas, pregas epicantais, hipoplasia do maxilar, nariz curto, lábio superior fino, sulcos palmares anormais, defeitos articulares e **doença cardíaca congênita** também são observados na maioria dos lactentes. O padrão de defeitos produzido pela **síndrome alcoólica fetal (SAF)** é detectado em 1 a 2 lactentes a cada 1.000 nascidos vivos (Fig. 20-17).

A incidência da SAF está relacionada com a população estudada. A experiência clínica geralmente é necessária para

estabelecer um diagnóstico preciso de SAF porque os defeitos físicos nas crianças afetadas são inespecíficos. Mesmo assim, o padrão geral de aspectos clínicos é único, mas pode variar de sutil a grave.

Acredita-se que o uso abusivo de álcool materno seja a causa mais comum de deficiência mental. O consumo moderado de álcool pela mãe (30 a 60 mililitros de álcool por dia) pode provocar prejuízo cognitivo e problemas comportamentais. O termo ***efeitos alcoólicos fetais*** (EAFs) foi introduzido após o reconhecimento de que muitas crianças expostas ao álcool no útero não apresentavam aspectos dismórficos externos, mas exibiam prejuízos do neurodesenvolvimento.

O termo preferido para a variação dos efeitos alcoólicos pré-natais é **distúrbio do espectro alcoólico fetal (DEAF).** A prevalência do distúrbio do espectro alcoólico fetal na população geral pode chegar a 1%. Uma vez que o período suscetível do desenvolvimento encefálico se estende pela maior parte da gestação (Fig. 20-15), *o conselho mais seguro é a abstinência total de álcool durante a gravidez.*

Androgênios e progestogênios

Os termos ***progestogênios*** e ***progestinas*** *são* usados para substâncias naturais ou sintéticas que induzem algumas ou todas as alterações biológicas produzidas pela **progesterona**, um hormônio secretado pelo *corpo lúteo dos ovários,* que promove e mantém o endométrio gravídico (Capítulo 2, Figs. 2-7 e 2-10*D*). Algumas dessas substâncias têm propriedades **androgênicas (masculinizantes)** que podem afetar um feto feminino, produzindo a masculinização da genitália externa (Fig. 20-18). A incidência de defeitos congênitos varia como hormônio e a dose. *As preparações que devem ser evitadas são* as *progestinas* etisterona e noretisterona. Do ponto de vista prático, o risco teratogênico desses hormônios é baixo. A exposição a progestinas no período crítico do desenvolvimento também está associada a maior prevalência de **defeitos cardiovasculares** e a exposição de fetos do sexo masculino durante esse período pode duplicar a incidência de **hipospádias da glande** (Capítulo 12, Fig. 12-42).

FIGURA 20-18 Genitália externa masculinizada de um recém-nascido do sexo feminino 46,XX. Observar o clitóris aumentado e os grandes lábios fundidos. A virilização foi causada por excesso de androgênios produzidos pelas glândulas suprarrenais durante o período fetal (hiperplasia adrenal congênita). A *seta* indica a abertura do seio urogenital.

Muitas mulheres utilizam **contraceptivos hormonais** (pílulas anticoncepcionais). Existe a suspeita de que **contraceptivos orais** que contenham progestogênios e estrogênios, usados nos estágios iniciais de uma gravidez não reconhecida, sejam **agentes teratogênicos**, mas os resultados de vários estudos epidemiológicos são contraditórios. Um estudo constatou que crianças de 13 de 19 mães, que tinham recebido pílulas anticoncepcionais com progestogênio-estrogênio durante o período crítico do desenvolvimento, exibiram a **síndrome VACTERL** (anomalias *v*ertebrais, *a*nais, *c*ardíacas, *t*raqueais, *e*sofágicas, *r*enais e de *m*embros – limbs, na sigla em inglês). O uso de contraceptivos orais deve ser interrompido assim que houver suspeita ou detecção de uma gravidez devido a esses possíveis efeitos teratogênicos.

O **dietilestilbestrol (DES)**, que é um composto estrogênico não esteroide sintético, é **um teratógeno humano.** Anomalias congênitas macroscópicas e microscópicas do útero e da vagina foram detectadas em mulheres expostas a DES no útero. Três tipos de lesões foram observados: adenose vaginal (doenças glandulares generalizadas), erosões cervicais e cristas vaginais transversas. Algumas mulheres jovens com idades entre 16 e 22 anos desenvolveram **adenocarcinoma de células claras da vagina** após uma história comum de exposição intrauterina a esse estrogênio sintético. Contudo, a probabilidade de desenvolvimento de câncer nessa idade precoce em mulheres expostas a DES no útero parece ser relativamente baixa. O risco de câncer devido a exposição intrauterina a DES é estimado em aproximadamente 1 a cada 1.000.

Fetos do sexo masculino que foram expostos a DES no útero após tratamento materno antes da 11ª semana de gestação apresentaram maior incidência de **anomalias do trato genital**, incluindo cistos do epidídimo e testículos hipoplásicos (não desenvolvidos). Contudo, a fertilidade em homens expostos a DES no útero parece não ser afetada. *A expressão do gene homeobox HOXA10 é alterada após a exposição intrauterina a DES.*

Antibióticos

As **tetraciclinas** (antibióticos de amplo espectro) atravessam a membrana placentária e são depositadas nos ossos e dentes do embrião em sítios de calcificação ativa (Capítulo 7, Fig. 7-7). Doses relativamente pequenas de **tetraciclina** durante o terceiro trimestre podem produzir coloração amarelada da dentição decídua e permanente (Capítulo 19, Fig. 19-20*E*). A **terapia com tetraciclina** do quarto ao nono mês de gravidez também pode causar defeitos nos dentes (p. ex., **hipoplasia do esmalte**; Cap. 19, Figs. 19-19 e 19-20*A*), coloração amarela a marrom dos dentes e diminuição do crescimento de ossos longos. A calcificação dos dentes permanentes começa ao nascimento e, com exceção dos terceiros molares, está completa por volta de 7 a 8 anos de idade. A terapia com tetraciclina em longo prazo durante a infância pode afetar os dentes permanentes.

Surdez foi relatada em bebês de mães que foram tratadas com altas doses de **estreptomicina e di-hidroestreptomicina** como agentes antituberculose. Mais de 30 casos de *déficit auditivo e* lesão do nervo vestibulo coclear (NC VIII) foram relatados em lactentes expostos a derivados de estreptomicina no útero. *A penicilina é amplamente usada durante a gravidez e parece ser inofensiva para o embrião e para o feto.*

Anticoagulantes

Todos os anticoagulantes com exceção da heparina atravessam a membrana placentária e podem causar hemorragia no embrião ou no feto. *A varfarina e outros derivados cumarínicos são antagonistas da vitamina K.* A varfarina é usada para o tratamento de **doença tromboembólica** e em pacientes com fibrilação atrial ou valvas cardíacas artificiais. **A varfarina é um teratógeno conhecido.** Existem relatos de lactentes com hipoplasia da cartilagem nasal, epífises pontilhadas e vários defeitos do SNC, cujas mães receberam esse anticoagulante durante o período crítico do desenvolvimento embrionário. **O período de maior sensibilidade ocorre entre 6 e 12 semanas após a fecundação.** A exposição no segundo e terceiro trimestres pode causar **deficiência mental**, atrofia do nervo óptico e microcefalia. **A heparina não é um teratógeno** e não atravessa a membrana placentária (Capítulo 7, Fig. 7-7).

Anticonvulsivantes

Aproximadamente uma a cada 200 gestantes é epilética e requer tratamento comum anticonvulsivante. Entre os medicamentos anticonvulsivantes disponíveis, existem fortes evidências de que a **trimetadiona é um teratógeno**. As principais características da **síndrome fetal da trimetadiona** são retardo do crescimento pré e pós-natal, retardo do desenvolvimento, sobrancelhas em forma de V, orelhas de implantação baixa, fenda no lábio e/ou palato e defeitos cardíacos, geniturinários e de membros. *O uso desse medicamento está contraindicado durante a gravidez.*

A fenitoína é um teratógeno

(Fig. 20-19). **A síndrome fetal da hidantoína** ocorre em 5% a 10% das crianças nascidas de mães que foram tratadas com os *anticonvulsivantes fenitoína ou hidantoína*. O padrão usual dos defeitos consiste em RCIU, **microcefalia** (Capítulo 17, Fig. 17-36), deficiência mental, sulcos na sutura frontal, pregas epicantais internas, ptose palpebral (Capítulo 18, Fig. 18-13), ponte nasal larga e deprimida, hipoplasia (pouco desenvolvimento) de unhas e falanges distais e hérnias.

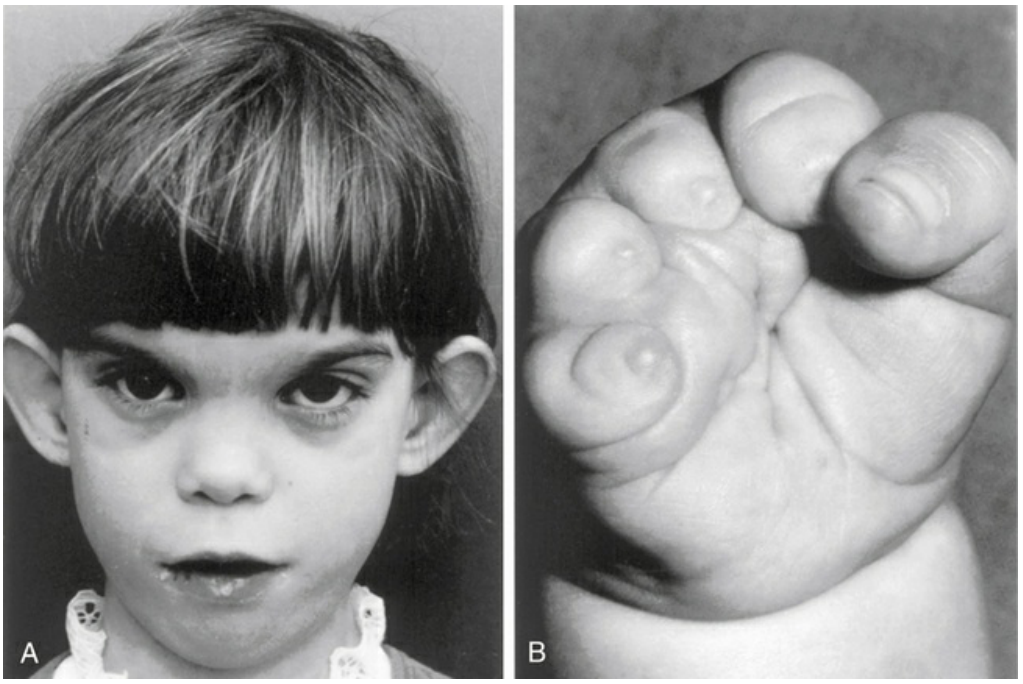


FIGURA 20-19 Síndrome fetal da hidantoína em uma menina jovem. Ela apresenta incapacidade de aprendizado devido a microcefalia e deficiência mental. Tem orelhas grandes, um amplo espaço entre os olhos (hipertelorismo), pregas epicantais e nariz curto (**A**). Sua mãe tem epilepsia e ingeriu fenitoína (Dilantin®) durante toda sua gravidez. **B**, Mão direita de menina com hipoplasia digital grave (dedos curtos) nascida de uma mãe que recebeu fenitoína (Dilantin®) durante toda a gravidez. (**B**, De Chodirker BN, Chudley AE, Reed MH, Persaud TV: Possible prenatal hydantoin effect in a child born to a nonepileptic mother, *Am J Med Genet* 27:373, 1987.)

O ácido valproico tem sido o medicamento de escolha para o tratamento de diferentes tipos de epilepsia, mas o uso *do ácido valproico em gestantes provoca um padrão de defeitos congênitos* que consiste em defeitos craniofaciais, cardíacos e de membros e retardo do desenvolvimento cognitivo pós-natal. Também existe um maior risco de **defeitos do tubo neural** (p. ex., espinha bífida cística) (Capítulo 17, Fig. 17-15). *O fenobarbital é considerado um medicamento antiepiléptico seguro para uso durante a gravidez.* O sulfato de magnésio e o diazepam também são amplamente usados para profilaxia de convulsões.

Agentes antineoplásicos

Com exceção do antagonista do ácido fólico a **aminopterina,** poucos relatos bem documentados de efeitos teratogênicos estão disponíveis para avaliação. Uma vez que os dados disponíveis sobre a possível teratogenicidade dos medicamentos antineoplásicos são inadequados, recomenda-se que sejam evitados, especialmente durante o primeiro trimestre da gravidez.

Compostos químicos para inibição tumoral são altamente teratogênicos porque inibem a mitose em células de divisão rápida (Capítulo 2, Fig. 2-2). O uso de **aminopterina** durante o período embrionário geralmente resulta em morte intrauterina dos embriões e 20% a 30% daqueles que sobrevivem apresentam malformações graves. **Bussulfano** e **6-mercaptopurina,** administrados em cursos alternados durante a gravidez, produziram múltiplas anormalidades graves, mas nenhum medicamento isolado pareceu causar defeitos importantes (Tabela 20-6).

O **metotrexato,** um antagonista do ácido fólico e um derivado da aminopterina, é um *teratógeno potente* que produz defeitos congênitos maiores. Geralmente é mais usado como agente único ou em terapia combinada para **doenças neoplásicas**, mas também pode ser indicado em pacientes com **doenças reumáticas graves**, incluindo artrite reumatoide. Múltiplos defeitos esqueléticos e outros defeitos congênitos foram encontradosem uma criança de uma mãe que tentou interromper a gravidez usando metotrexato.

Corticosteroides

Baixas doses de corticosteroides, incluindo cortisona e hidrocortisona, não induzem fenda palatina ou qualquer outro defeito em embriões humanos. Devido aos riscos de hemorragia fetal e **fechamento prematuro do ducto arterioso**, *anti-inflamatórios não esteroides não devem ser usados nas últimas semanas de gravidez.*

Inibidores da enzima conversora de angiotensina

A exposição do feto a **inibidores da enzima conversora de angiotensina,** usados como agentes anti-

hipertensivos, causa oligoidrâmnio (quantidade insuficiente de líquido amniótico), morte fetal, hipoplasia dos ossos da calota craniana, RCIU, anormalidades cardiovasculares e disfunção renal. No início da gravidez, o risco para o embrião é aparentemente menor e não há indicação para encerrar a gestação. *Devido à alta incidência de complicações perinatais graves, recomenda-se que inibidores da enzima conversora de angiotensina não sejam prescritos durante a gravidez.*

Insulina e medicamentos hipoglicemiantes

A insulina não é teratogênica em embriões humanos, *exceto possivelmente na terapia do coma insulínico materno.* Os medicamentos hipoglicemiantes (p. ex., **tolbutamida**) foram implicados, mas a evidência de sua teratogenicidade é fraca. Não há evidências convincentes de que agentes hipoglicemiantes orais (particularmente *sulfonilureias*) sejam teratogênicos em embriões.

A incidência de defeitos congênitos (p. ex., **agenesia sacral, ausência de uma parte)** aumenta duas a três vezes entre descendentes de **mães diabéticas.** Aproximadamente 40% das mortes perinatais de lactentes diabéticos são ocasionadas por defeitos congênitos. *Mulheres com diabetes mellitus dependentes de insulina podem diminuir de modo significativo o risco de terem bebês com defeitos congênitos se obtiverem um bom controle de sua doença antes da concepção.*

Ácido retinoico

O ácido retinoico é um metabólito da vitamina A. A **isotretinoína** (ácido 13-*cis*-retinoico), que é usada para tratamento da acne cística grave, é um **teratógeno**. O período crítico para exposição parece ocorrer entre a terceira e a quinta semanas. *O risco de aborto espontâneo e defeitos congênitos após exposição é alto.* Os defeitos observados mais comuns são **dismorfia craniofacial,** microtia (Capítulo 18, Fig. 18-21), micrognatia (mandíbulas pequenas), fenda palatina, aplasia do timo, defeitos cardiovasculares e defeitos do tubo neural. O acompanhamento longitudinal pós-natal de crianças expostas a **isotretinoína** no útero revelou um **prejuízo neuropsicológico** importante.

A vitamina A é um nutriente valioso e necessário durante a gravidez, mas as *gestantes devem evitar altos níveis de vitamina A.* Um maior risco de defeito congênito foi relatado em descentes de mulheres que receberam mais de 10.000 UI de vitamina A por dia.

Analgésicos

Aspirina (ácido acetilsalicílico [AAS]) e **paracet** (acetaminofeno) costumam ser usados durante a gravidez para o alívio da febre ou da dor. *Estudos clínicos sugerem que altas doses de analgésicos são possivelmente lesivas para o embrião ou feto.* Embora os estudos epidemiológicos indiquem que a aspirina não é um agente teratogênico, altas doses devem ser evitadas, especialmente durante o primeiro trimestre. Uma grande pesquisa em mulheres que consumiram **paracet** no início da gravidez mostrou uma maior incidência de problemas comportamentais, incluindo o transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), entre seus filhos.

Medicamentos para tireoide

O iodeto de potássio em misturas para tosse e grandes doses de iodo radioativo podem causar ***bócio congênito.*** Os iodetos atravessam rapidamente a membrana placentária e interferem na produção de tiroxina (Capítulo 7, Fig. 7-7). Também podem causar aumento da tireoide e **cretinismo** (interrupção do desenvolvimento físico e mental e distrofia dos ossos e partes moles). A **deficiência materna de iodo também pode causar cretinismo congênito**.

Gestantes são aconselhadas a evitar duchas ou cremes que contenham **iodopovidona** porque esta é absorvida pela vagina, entra no sangue materno e pode ser teratogênica. A **propiltiuracila** interfere na formação de tiroxina no feto e pode causar bócio. *A administração de substâncias antitireoidianas para o tratamento de distúrbios maternos da tireoide pode causar bócio congênito se a mãe receber as substâncias além da quantidade necessária para controlar a doença.*

Tranquilizantes

A **talidomida é um teratógeno potente** e estima-se que quase *12.000 crianças tenham defeitos causados por esse medicamento.* A manifestação característica é a **meromelia** (ausência de parte de um membro), mas os defeitos variam de **amelia** (ausência de membros), passando por estágios intermediários de desenvolvimento (*membros rudimentares*), a **micromelia** (membros anormalmente pequenos ou curtos). A **focomelia** (“membros de foca”),

um tipo de meromelia, ocorreu em alguns desses indivíduos (Fig. 20-20).

FIGURA 20-20 Um recém-nascido do sexo masculino apresenta membros geralmente malformados (meromelia ou redução dos membros) resultante de ingestão de talidomida por sua mãe durante o período crítico de desenvolvimento dos membros (Fig. 20-15). (De Moore KL: The vulnerable embryo. Causes of malformation in man, *Manit Med Rev* 43:306, 1963.)

A talidomida também causou anomalias em outros órgãos, como ausência de orelhas externas e internas, **hemangioma** da face (Capítulo 19, Fig. 19-6), defeitos cardíacos e anomalias dos sistemas urinário e alimentar. *O período em que a talidomida causou essas anomalias congênitas foi de 20 a 36 dias após a fecundação*. Esse período sensível coincide com os períodos críticos para o desenvolvimento das partes e órgãos afetados (Figs. 20-15 e 20-16).

A talidomida atualmente é usada para o tratamento de hanseníase, mieloma múltiplo e várias doenças autoimunes. *Ela está absolutamente contraindicada em mulheres em idade fértil.* O problema permanece atual devido a processos legais coletivos em andamento.

Fármacos psicotrópicos

O lítio é a medicamento de escolha para a manutenção em longo prazo de pacientes com transtorno bipolar. Contudo, o *lítio causa defeitos congênitos,* principalmente no coração e grandes vasos, em lactentes cujas mães receberam o medicamento no início da gravidez. Embora o **carbonato de lítio** seja um teratógeno humano conhecido, a *Food and Drug Administration dos EUA, declarou que o agente pode ser usado durante a gravidez se, "na opinião do médico, os possíveis benefícios superarem os possíveis riscos".*

Benzodiazepínicos como **diazepam** e **oxazepam** costumam ser prescritos para gestantes. *Esses medicamentos atravessam rapidamente a membrana placentária* (Capítulo 7, Fig. 7-7) e seu uso durante o primeiro trimestre de gravidez está associado a anomalias craniofaciais em recém-nascidos. Os **inibidores seletivos da recaptação de serotonina** (ISRS) são usados para tratar depressão durante a gravidez. Vários relatos advertem sobre um maior risco de defeitos dos septos atriais e ventriculares (Capítulo 13, Figs. 13-28 e 13-29), hipertensão pulmonar

persistente e perturbações neurocomportamentais, incluindo distúrbios do espectro autista, em crianças expostas a ISRS no útero. Acredita-se que o mecanismo consiste no bloqueio do transporte de catecolaminas por ISRS, o que afetaria o fluxo sanguíneo placentário.

Drogas ilícitas

Várias "drogas de rua" altamente populares são usadas por suas propriedades alucinógenas. Não há evidências de que a maconha seja um teratógeno humano, mas existe uma indicação de que seu uso durante os primeiros 2 meses de gravidez afete o crescimento fetal e o peso ao nascimento. Os padrões de sono e eletroencefalográfico em recém-nascidos expostos à maconha no período pré-natal foram alterados.

*A **cocaína** é a droga ilícita mais amplamente usada entre as mulheres em idade fértil.* Relatos que lidam com os efeitos pré-natais da cocaína incluem descolamento da placenta, aborto espontâneo, prematuridade, RCIU, microcefalia, infarto cerebral, anomalias urogenitais, perturbações neurocomportamentais e anormalidades neurológicas.

A **metadona** é usada durante o tratamento de abstinência do vício de morfina e heroína. A metadona é considerada um *teratógeno comportamental,* assim como a heroína. Foi constatado que bebês de mulheres dependentes de narcóticos mantidas em terapia com metadona apresentavam **disfunção do SNC,** menor peso ao nascimento e menor circunferência cefálica que os lactentes não expostos. *Também existem preocupações sobre os efeitos da metadona em longo prazo sobre o desenvolvimento pós--natal.* É difícil resolver o problema porque outras drogas geralmente são usadas em combinação com a metadona e o uso intenso de álcool e cigarros é prevalente entre mulheres dependentes de narcóticos. O uso materno de **metanfetamina**, um estimulante do sistema nervoso simpático, resulta em fetos pequenos para a idade gestacional com alterações neurocomportamentais.

Compostos Químicos Ambientais como Teratógenos

Existe uma preocupação crescente sobre a possível *teratogenicidade de compostos químicos ambientais*, incluindo compostos químicos industriais e agrícolas, poluentes e aditivos alimentares. A maioria desses compostos químicos não foi implicada de modo positivo como teratógenos em seres humanos.

Mercúrio orgânico

Bebês de mães cuja dieta principal durante a gestação consistiu em peixe contendo níveis anormalmente elevados de mercúrio orgânico adquirem a **doença de Minamata** fetal, caracterizada por *perturbações neurológicas e comportamentais* semelhantes às da paralisia cerebral. Lesão encefálica grave, deficiência mental e cegueira foram detectadas em bebês de mães que receberam **metilmercúrio** em seus alimentos. Esse metal líquido é um teratógeno que causa atrofia cerebral, espasticidade, convulsões e deficiência mental. Observações semelhantes foram feitas em lactentes cujas mães comeram carne de porco contaminada, após os porcos terem ingerido milho cultivado a partir de sementes que receberam um **fungicida contendo mercúrio** borrifado.

Chumbo

Presente em grandes quantidades no local de trabalho e no ambiente, *o chumbo atravessa a membrana placentária* (Capítulo 7, Fig. 7-7) e sofre acúmulo nos tecidos embrionários e fetais. A exposição pré-natal ao chumbo está associada a um aumento de abortos, defeitos fetais, RCIU e déficits funcionais. Vários relatos indicaram que os filhos de mães expostas a níveis subclínicos de chumbo exibiram perturbações neurocomportamentais e psicomotoras.

Bifenilas policloradas

As bifenilas policloradas são compostos químicos teratogênicos que produzem RCIU e alteração da cor da pele. A principal fonte dietética desses compostos químicos na América do Norte provavelmente é o *peixe pescado por esporte em águas contaminadas*. No Japão e em Taiwan, o composto químico teratogênico foi *detectado em óleo de cozinha contaminado*.

Agentes Infecciosos como Teratógenos

Durante toda a vida pré-natal, os embriões e fetos correm perigo devido a uma variedade de **micro-organismos.** Na maioria dos casos, há resistência à agressão, mas em alguns casos, ocorrem abortos espontâneos ou

natimortos. Se sobreviverem, os fetos nascem com **RCIU,** defeitos congênitos ou doenças neonatais (Tabela 20-6). Os micro-organismos atravessam a **membrana placentária** e entram na corrente sanguínea embrionária e fetal (Capítulo 7, Fig. 7-7). Existe uma propensão para que o SNC seja afetado e a **barreira hematoencefálica fetal** (BHE) oferece pouca resistência aos micro-organismos. A BHE é um mecanismo seletivo que impede a passagem da maioria dos íons e compostos de alto peso molecular do sangue para o tecido encefálico.

Rubéola congênita

Uma alta incidência de defeitos congênitos em fetos é resultante da **infecção materna pelo vírus da rubéola** durante o primeiro trimestre. *O feto adquire a infecção por via transplacentária; o vírus atravessa a membrana da placenta e infecta o embrião ou feto* (Capítulo 7, Fig. 7-7). O vírus da rubéola é o principal exemplo de um **teratógeno infeccioso**. O risco geral de infecção embrionária ou fetal é de aproximadamente 20%.

As características clínicas da **síndrome da rubéola congênita** são catarata (Capítulo 18, Fig. 18-12), defeitos cardíacos e surdez. Contudo, outras anormalidades são observadas ocasionalmente: deficiência mental, coriorretinite (inflamação da retina que se estende para a coroide), **glaucoma** (Capítulo 18, Fig. 18-11), microftalmia (tamanho pequeno anormal do olho) e defeitos dentários (Tabela 20-6).

A maioria dos lactentes apresenta defeitos congênitos quando a doença ocorre durante as primeiras 4 a 5 semanas após a fecundação. Esse período inclui os períodos de organogênese mais suscetíveis de olhos, orelhas internas, coração e encéfalo (Fig. 20-15). O risco de defeitos devido a uma infecção por rubéola durante o segundo e terceiro trimestres corresponde a aproximadamente a 10%; contudo, defeitos funcionais do SNC (p. ex., **deficiência mental**) e das orelhas internas (**perda de audição**) podem ocorrer. Devido à imunização difusa contra o vírus da rubéola, menos lactentes são afetados.

Citomegalovírus

O citomegalovírus (**CMV**) é um membro da família herpesvírus. Como ocorre com a rubéola, é provável que o vírus infecte a placenta e então o feto. Fetos com esse vírus geralmente nascem prematuramente. CMV é a infecção viral mais comum do feto, que ocorre em aproximadamente 1% dos recém-nascidos. A maioria das gestações termina em aborto espontâneo quando a infecção ocorre no primeiro trimestre. *Esta é a principal causa de infecção congênita com morbidade ao nascimento.* Recém-nascidos infectados durante o **início do período fetal** geralmente não apresentam sinais clínicos e são identificados por programas de triagem. Em um período mais tardio na gravidez a infecção por CMV pode resultar em defeitos congênitos graves: RCIU, microftalmia, coriorretinite, cegueira, microcefalia, calcificação cerebral, deficiência mental, surdez, paralisia cerebral e *hepatoesplenomegalia* (aumento do fígado e do baço). Os casos de infecção assintomática por CMV são particularmente preocupantes e geralmente são associados a perturbações audiológicas, neurológicas e *neurocomportamentais na infância* (Tabela 20-6).

Vírus do herpes simples

A infecção materna pelo vírus do herpes simples no início da gravidez aumenta a taxa de aborto em três vezes. A infecção após a 20ª semana está associada a uma maior taxa de *prematuridade* (feto nascido com idade gestacional menor que 37 semanas). A infecção do feto pelo vírus geralmente ocorre muito tardiamente na gravidez. É provável que a maioria das infecções seja adquirida pela mãe pouco antes ou após o parto. Os defeitos congênitos observados em recém-nascidos incluem lesões cutâneas, microcefalia, microftalmia, espasticidade, displasia retiniana e deficiência (Tabela 20-6 e Cap. 17, Fig. 17-36).

Varicela

A **varicela** (catapora) e o **herpes-zoster** (cobreiro) são causados pelo mesmo **vírus varicela-zoster,** que é altamente infeccioso. **A infecção materna por varicela nos dois primeiros trimestres** causa os seguintes defeitos congênitos: lesões cutâneas, atrofia muscular, hipoplasia dos membros, dedos rudimentares, lesão ocular e encefálica e deficiência mental (Capítulo 20, Tabela 20-6). Existe uma possibilidade de 20% destes ou outros defeitos quando a infecção ocorre durante o período **crítico do desenvolvimento** (Fig. 20-15). Após 20 semanas de gestação, não existe um risco teratogênico comprovado.

Vírus da imunodeficiência humana

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) causa a **síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)**. Existem informações conflitantes sobre os efeitos fetais da infecção intrauterina por HIV. Os defeitos congênitos

relatados incluem falha de crescimento, microcefalia e aspectos craniofaciais específicos. A maioria dos casos de transmissão do vírus da mãe para o feto provavelmente ocorre no momento de parto. O aleitamento aumenta o risco de transmissão do vírus ao recém-nascido. A prevenção da transmissão do vírus para mulheres e seus bebês é importante devido aos potenciais efeitos negativos da doença.

Toxoplasmose

O *toxoplasma gondii* é um parasita intracelular que recebeu seu nome devido ao *Ctenodactylus gundi,* um roedor do norte da África no qual o organismo foi detectado pela primeira vez. Esse parasita pode ser encontrado na corrente sanguínea, tecidos ou células reticuloendoteliais, leucócitos e células epiteliais.

A infecção materna geralmente é adquirida por duas vias:

- Ingestão de carne crua ou pouco cozida (geralmente porco ou carneiro) contendo cistos de *Toxoplasma*.
- Contato íntimo com animais domésticos infectados (p. ex., gatos) ou solo infectado.

Acredita-se que o solo e os vegetais de jardim possam ser contaminados por fezes de animais infectados que contenham **oocistos** (zigotos encapsulados no ciclo de vida do esporozoário). Os oocistos também podem ser transportados para alimentos por moscas e baratas.

O organismo *T. gondii* atravessa a membrana placentária e infecta o feto (Figs. 20-21 e 20-22; Cap. 7, Fig. 7-7), causando alterações destrutivas no encéfalo (**calcificações intracranianas**) e olhos (**coriorretinite**) que resultam em deficiência mental, microcefalia, microftalmia e hidrocefalia. A *morte fetal pode seguir à infecção*, especialmente nos estágios iniciais da gravidez.

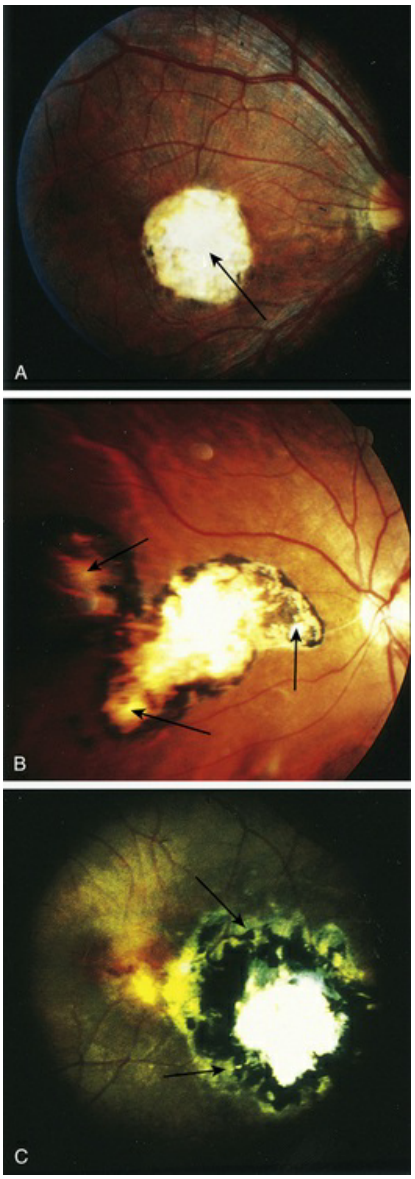


FIGURA 20-21 Coriorretinite da toxoplasmose ocular congênita induzida pela infecção por *Toxoplasma*. **A**, Lesão cicatricial necrosante da mácula *(seta)*. **B**, Lesão satélite ao redor e adjacente à lesão cicatricial necrosante principal *(setas)*. **C**, Lesão recrudescente adjacente a uma grande lesão cicatricial necrosante principal *(setas)*. (De Yokota K: Congenital anomalies and toxoplasmosis, *Congenit Anom (Kyoto)* 35:151, 1995.)

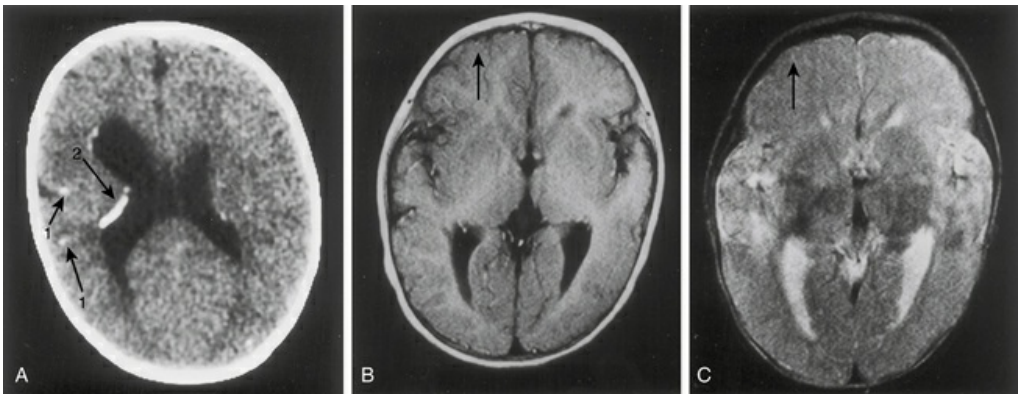


FIGURA 20-22 Defeitos encefálicos congênitos induzidos pela infecção por *Toxoplasma*. As imagens diagnósticas foram obtidas aos 2 anos e 9 meses de idade. **A**, A tomografia computadorizada simples mostra que os ventrículos laterais estão moderadamente dilatados. Múltiplos focos de calcificação são aparentes no parênquima encefálico *(setas 1)* e ao longo da parede ventricular *(seta 2)*. **B**, A imagem de ressonância magnética (RM) com ponderação em T1 (400/22, 0,5 T) mostra que os giros corticais estão alargados no lado esquerdo e o córtex está espessado no lobo frontal esquerdo *(seta)* em comparação à estrutura correspondente do lado direito **C**, RM com ponderação em T2 (2.500/120, 0,5 T) mostra hipointensidade anormal *(seta)* do lobo frontal esquerdo. (De Yokota K: Congenital anomalies and toxoplasmosis, *Congenit Anom (Kyoto)* 35:151, 1995.)

As mães de lactentes com defeitos congênitos geralmente não sabem que tiveram **toxoplasmose**, a doença causada pelo organismo parasitário. Uma vez que animais domésticos e selvagens (p. ex., gatos, cães, coelhos) podem estar infectados por esses parasitas, *as gestantes devem evitá-los e devem evitar ingerir carne crua ou pouco cozida derivada desses animais* (p. ex., coelhos). Leite não pasteurizado também deve ser evitado.

Sífilis congênita

A incidência de sífilis congênita vem aumentando estavelmente, com mais casos agora que em qualquer momento nas últimas duas décadas. Um a cada 10.000 recém-nascidos nos Estados Unidos está infectado. O *Treponema pallidum,* o pequeno micro-organismo espiral que causa a sífilis, atravessa rapidamente a **membrana placentária** com 6 a 8 semanas de desenvolvimento (Capítulo 7, Fig. 7-7). O feto pode ser infectado durante qualquer estágio da doença ou qualquer estágio da gravidez.

Infecções maternas primárias (adquiridas durante a gravidez) geralmente causam *infecção fetal séria e defeitos congênitos.* Contudo, o tratamento adequado da mãe extermina os micro-organismos, impedindo que atravessem a membrana placentária e infectem o feto.

Infecções maternas secundárias (adquiridas antes da gravidez) raramente causam doença fetal e defeitos congênitos. Se a mãe não for tratada, natimortos ocorrem em aproximadamente um quarto dos casos. Apenas 20% das gestantes não tratadas terão um feto normal.

As **manifestações fetais iniciais** da *sífilis materna não tratada* são surdez congênita, dentes e ossos anormais, *hidrocefalia* (acúmulo excessivo de LCE) e deficiência mental (Capítulo 17, Fig. 17-38 e Cap. 19, Figs. 19-19 e 19-20). As **manifestações fetais tardias** da sífilis congênita não tratada são lesões destrutivas do palato e septo nasal, anormalidades dentárias (incisivos centrais superiores em forma de pino, com um sulco central e muito espaçados [**dentes de Hutchinson**] e defeitos faciais (saliência frontal, incluindo protuberância ou tumefação, nariz em sela e maxila pouco desenvolvida).

Radiação como Teratógeno

A exposição a altos níveis de radiação ionizante pode lesar as células embrionárias, resultando em morte celular, lesão cromossômica, deficiência mental e deficiência do crescimento físico. A gravidade da lesão embrionária está relacionada com a dose de radiação absorvida, taxa da dose e estágio do desenvolvimento embrionário ou fetal e que a exposição à radiação ocorreu.

No passado, grandes quantidades de radiação ionizante (centenas a vários milhares de rads) eram administradas inadvertidamente a embriões e fetos de gestantes que tinham câncer do colo uterino. *Em todos os casos, seus embriões apresentaram malformações graves ou morreram.* Retardo do crescimento, microcefalia, espinha bífida cística (Capítulo 17, Figs. 17-15 e 17-36 e Cap. 18, Fig. 18-12), alterações pigmentares na retina, catarata, fenda palatina, anormalidades esqueléticas e viscerais e deficiência mental foram observados em lactentes que sobreviveram após terem recebido altos níveis de radiação ionizante. O desenvolvimento do SNC quase sempre foi afetado.

Observações de japoneses **sobreviventes da bomba atômica** e seus filhos sugerem que o período de 8 a 16 semanas após a fecundação apresenta a maior sensibilidade para *lesão do encéfalo por radiação,*resultando em deficiência mental grave. No final da 16ª semana, a maior parte da proliferação neuronal está completa e após isso o risco de deficiência mental diminui.

Em geral, é aceito que grandes doses de radiação (mais de 25.000 mrad) são nocivas ao SNC em desenvolvimento. *Não existem provas conclusivas de que defeitos congênitos humanos tenham sido causados por níveis diagnósticos de radiação (menos de 10 rads).* A radiação dispersa derivada de um exame radiográfico de uma região do corpo que não esteja próxima ao útero (p. ex., tórax, seios nasais e dentes) produz uma *dose de apenas alguns milirads, que não é teratogênica para o embrião ou o feto*. Por exemplo, uma tomografia computadorizada (TC) pélvica no terceiro trimestre da gravidez resulta em uma dose de corpo total para o feto de aproximadamente 1 a 5 rads. *O risco para o embrião é minúsculo em decorrência de uma exposição à radiação de 5 rads ou menos.* Contudo, é prudente ter cautela durante exames diagnósticos da região pélvica em gestantes (exames radiográficos e exames diagnósticos médicos usando radioisótopos) porque resultam na exposição do embrião a 0,3 a 2 rads. *O limite recomendado de exposição materna de corpo inteiro à radiação de todas as fontes corresponde a 500 mrad (0,005 Gy) por todo o período gestacional*.

Ondas Ultrassônicas

A ultrassonografia é amplamente usada durante a gravidez para diagnóstico embrionário ou fetal e cuidados pré-natais. Uma revisão da segurança da ultrassonografia obstétrica indica que não existem efeitos nocivos confirmados sobre o feto devido ao uso rotineiro de exame de ultrassonografia para diagnóstico.

Fatores Maternos como Teratógenos

Aproximadamente 4% das gestantes têm diabetes. **Diabetes mellitus** pouco controlado nas mães, particularmente durante o desenvolvimento embrionário, está associado a uma maior taxa de abortos espontâneos e uma incidência duas a três vezes maior de defeitos congênitos. **Recém-nascidos de mães diabéticas** geralmente são grandes **(macrossomia)**, com coxins gordurosos proeminentes na parte superior das costas e mandíbula inferior. *Esses lactentes apresentam maior risco de anomalias encefálicas,* defeitos esqueléticos, agenesia sacral e defeitos congênitos cardíacos. Além de *complicações metabólicas neonatais,* podem ocorrer síndrome da angústia respiratória e anormalidades do neurodesenvolvimento.

A **fenilcetonúria** (erro inato autossômico recessivo do metabolismo) ocorre em uma cada 10.000 bebês nascidos nos Estados Unidos. Se não tratadas, mulheres homozigotas para **deficiência da fenilalanina hidroxilase** (fenilcetonúria) e aquelas com **hiperfenilalaninemia** (níveis sanguíneos anormalmente altos de fenilalanina) apresentam maior risco de descendentes com **microcefalia** (Capítulo 17, Fig. 17-36), defeitos cardíacos, deficiência mental e RCIU. *A lesão encefálica e a deficiência mental podem ser prevenidas se a mãe fenilcetonúrica for submetida a uma dieta com restrição de fenilalanina antes e durante a gravidez.*

O risco de defeitos do tubo neural (Capítulo 17, Fig. 17-17) é maior na descendência de mães com baixos níveis de **ácido fólico** e **vitamina B_{12}**.

Fatores Mecânicos como Teratógenos

O líquido amniótico absorve pressões mecânicas, protegendo o embrião da maioria dos traumas externos. Uma quantidade muito reduzida de líquido amniótico (**oligoidrâmnio**) pode resultar em uma deformação mecânica dos membros, como hiperextensão do joelho. Deslocamento congênito do quadril e pé torto podem ser causados por forças mecânicas, particularmente em um útero malformado. Deformações podem ser causadas por qualquer fator que restrinja a mobilidade do feto e produza compressão prolongada em uma postura anormal. Amputações intrauterinas ou outras anomalias causadas por constrição local durante o crescimento fetal podem resultar de **bandas amnióticas**, que são faixas finas ou anéis de tecido formadas como resultado da ruptura do âmnio durante o início da gravidez (Capítulo 7, Fig. 7-21).

Defeitos congênitos causados por herança multifatorial

Traços multifatoriais geralmente são defeitos maiores únicos, como fenda labial, fenda palatina isolada, defeitos do tubo neural (p. ex., meroencefalia, espinha bífida cística), estenose pilórica e luxação congênita dos quadris (Capítulo 11, Fig. 11-4*C* e Cap. 17, Figs. 17-12*D,* 17-15 e 17-17). Alguns desses defeitos também podem ocorrer como parte do fenótipo em síndromes determinadas por herança de genes isolados, uma anormalidade cromossômica ou um teratógeno ambiental.

Um problema central para a *definição das causas das anormalidades genéticas* como fenda labial e fenda palatina (FLP) é que o número de genes envolvidos é desconhecido (múltiplos genes *versus* um gene isolado). Anteriormente, uma hipótese de limiar multifatorial foi proposta para FLP. Ela declarava que pelo menos um fator genético e um fator ambiental estavam envolvidos no desenvolvimento de cada caso de FLP. Contudo, essa hipótese deixou algumas questões sem resposta em relação a como os genes interagem para produzir essa anomalia e em que extensão.

A identificação de fendas orofaciais não sindrômicas associadas a marcadores genéticos bem conhecidos foi uma etapa importante para compreender a contribuição dos fatores genéticos para FLP. Dois tipos de abordagem foram usados para examinar essa contribuição: estudos familiares em larga escala e estudos de ligação e associação a marcadores genéticos específicos. *A hipótese multifatorial foi substituída pela hipótese de múltiplos genes com expressão variável,* justificada pelas fortes evidências estatísticas de estudos em seres humanos e camundongos *nocaute*, que mostraram que alguns poucos genes específicos podem explicar a causa das fendas faciais. Muitos casos relatados de FLP foram atribuídos a um único gene dominante de baixa penetração, contradizendo a hipótese multifatorial.

Com base em estudos clínicos e experimentais, a hipótese aceita de múltiplos genes de expressão variável

envolve um maior *locus* ou relativamente poucos *loci* (3-14 *loci*) que interagem como causa das fendas faciais. Existem fortes evidências confirmando o fato de que a contribuição genética para fendas orofaciais não sindrômicas é maior do que se acreditava anteriormente e está entre 20% e 50%, como restante associado a fatores ambientais e interações genéticas-ambientais. No futuro, os médicos terão à disposição esse tipo de estudo em diversas populações para contarem com um mapa completo dos múltiplos *loci* envolvidos na geração de fendas faciais (comunicação pessoal, Dr. David F. Gomez-Gill, 2012).

Os riscos de recorrência usados para **aconselhamento genético das famílias** que apresentam defeitos congênitos (determinados por herança multifatorial) são riscos empíricos baseados na frequência do defeito na população geral e em diferentes categorias de parentesco. Em famílias individuais, essas estimativas podem ser incorretas porque geralmente apresentam médias para a população e não probabilidades precisas para uma família individual.

Resumo dos defeitos congênitos

- Um defeito congênito é qualquer tipo de anormalidade estrutural que esteja presente ao nascimento. O defeito pode ser macroscópico ou microscópico e pode estar na superfície ou no interior do corpo. Os **defeitos congênitos têm quatro fatores clínicos importantes:** malformação, perturbação, deformação e displasia.
- Aproximadamente 3% dos recém-nascidos apresentam um defeito maior claro. Outros defeitos são detectados após o nascimento; a incidência corresponde a aproximadamente 6% entre crianças de 2 anos de idade e 8% entre crianças de 5 anos. Outros defeitos (aproximadamente 2%) são detectados mais tarde (p. ex., durante cirurgia, dissecção, autópsia).
- Os defeitos congênitos podem ser únicos ou múltiplos e podem ter uma importância clínica menor ou maior. Defeitos menores isolados ocorrem em aproximadamente 14% dos recém-nascidos. Esses defeitos não têm consequências médicas sérias, mas alertam os médicos para a possibilidade de defeitos maiores associados.
- Cerca de 90% dos lactentes com múltiplos defeitos menores apresentam um ou mais defeitos maiores associados. Entre os 3% de recém-nascidos com um defeito congênito maior, anomalias maiores múltiplas são encontradas em 0,7%. Os defeitos maiores são mais comuns em embriões iniciais (até 15%) que em recém-nascidos (até 3%).
- Alguns defeitos congênitos são causados por fatores genéticos (p. ex., anormalidades cromossômicas, genes mutantes) e alguns defeitos são causados por fatores ambientais (p. ex., agentes infecciosos, compostos químicos ambientais, medicamentos), porém os defeitos mais comuns resultam de uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais. A causa da maioria dos defeitos congênitos é desconhecida (Fig. 20-1).
- Durante as **duas primeiras semanas de desenvolvimento,** os agentes teratogênicos geralmente matam o embrião ou não têm efeitos. Durante o **período de organogênese,** os agentes teratogênicos prejudicam o desenvolvimento e podem causar defeitos congênitos maiores. Durante o **período fetal,** teratógenos podem produzir anormalidades morfológicas e funcionais, particularmente do encéfalo e dos olhos.

Problemas de orientação clínica

Caso 20–1

Um médico estava preocupado sobre os medicamentos que uma gestante disse estar tomando quando procurou aconselhamento médico pela primeira vez durante sua gravidez.

- Que porcentagem de defeitos congênitos é causada por medicamentos, compostos químicos ambientais e agentes infecciosos?
- Por que pode ser difícil para o médico atribuir os defeitos congênitos específicos a medicamentos específicos?
- O que as gestantes devem saber sobre o uso de medicamentos durante a gravidez?

Caso 20–2

Durante um exame pélvico, uma mulher 41 anos de idade descobriu que estava grávida.

- Mulheres desta idade apresentam maior risco de terem fetos com defeitos congênitos?

- Se uma mulher de 41 anos de idade engravidar, que exames diagnósticos pré-natais provavelmente serão realizados?
- Que anormalidade genética pode ser detectada?

Caso 20–3

Uma gestante perguntou a seu médico se algum fármaco era considerado seguro no início da gravidez.

- Cite alguns fármacos geralmente prescritos que são seguros para uso durante a gravidez.
- Que fármacos geralmente usados devem ser evitados durante a gravidez?

Caso 20–4

Uma menina de 10 anos de idade contraiu a infecção por rubéola (sarampo) e sua mãe estava preocupada que a criança pudesse desenvolver catarata e defeitos cardíacos.

- O que provavelmente o médico disse à mãe?

Caso 20–5

Uma gestante que tem dois gatos que geralmente "passam a noite fora de casa" foi informada por uma amiga que deveria evitar contato próximo com seus gatos durante a gravidez. Ela também foi orientada a evitar moscas e baratas.

- Quando ela consultou seu médico, o que provavelmente ele disse?

A discussão desses problemas é apresentada no Apêndice, na parte final do livro.

Bibliografia e leitura sugerida

Adams Waldorf, K. M., McAdams, R. M. Influence of infection during pregnancy on fetal development. *Reproduction*. 2013; 146:R151.

Bale, J. F., Jr. Fetal infections and brain development. *Clin Perinatol*. 2009; 36:639.

Berry, R. J., Bailey, L., Mulinarae, J., et al. Fortification of flour with folic acid. *Food Nutr Bull*. 2010; 31(Suppl 1):S22.

Biencowe, H., Cousens, S., Modell, B., et al. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol*. 2010; 39(Suppl 1):i110.

Bober, M. B. Common multiple congenital anomaly syndromes. In Gomella T.L., Cunningham M., eds.: *Neonatology*, ed 7, New York: McGraw-Hill, 2013.

Briggs, G. G., Freeman, R. K., Yaffe, S. J. *Drugs in pregnancy and lactation*, ed 9. Baltimore: Williams & Wilkins; 2011.

Burkey, B. W., Holmes, A. P. Evaluating medication use in pregnancy and lactation: what every pharmacist should know. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2013; 18:247.

Callen P.W., ed. Ultrasonography in obstetrics and gynecology, ed 5, Philadelphia: Saunders, 2008.

Carson, G., Cox, L. V., Crane, J., et al. for the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada: Alcohol use and pregnancy consensus guidelines. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010; 32(Suppl 3):S1.

Chudley, A. E., Hagerman, R. J. The fragile X syndrome. *J Pediatr*. 1987; 110:821.

Correa, C., Mallarinob, C., Pena, R., et al. Congenital malformations of pediatric surgical interest: prevalence, risk factors, and prenatal diagnosis between 2005 and 2012 in the capital city of a developing country: Bogotá, Colombia. *J Pediatr Surg*. 2014; 49:1099.

Dior, U. P., Lawrence, G. M., Sitlani, C., et al. Parental smoking during pregnancy and offspring cardio-metabolic risk factors at ages 17 and 32. *Atherosclerosis*. 2014; 235:430.

Einfeld, S. L., Brown, R. Down syndrome—new prospects for an ancient disorder. *JAMA*. 2010; 303:2525.

Fonseca, E. B., Raskin, S., Zugaib, M. Folic acid for the prevention of neural tube defects. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2013; 35:287.

Frey, K. A. Male reproductive health and infertility. *Prim Care*. 2010; 37:643.

Gianicolo, E. A., Cresci, M., Ait-Ait, L., et al. Smoking and congenital heart disease: the epidemiological and biological link. *Curr Pharm Des*. 2010; 16:2572.

Jones, K. L., Jones, M. C., Campo, M. D. *Smith's recognizable patterns of human malformation*, ed 7. Philadelphia: Saunders; 2013.

Kim, M. W., Ahn, K. H., Ryu, K. J., et al. Preventive effects of folic acid supplementation on adverse maternal and fetal outcomes. *PLoS One*. 2014; 19(9):e97273.

Levine, D. A. Growth and development. In Marcdante K.J., Kliegman K.J., eds.: *Nelson essentials of pediatrics*, ed 7, Philadelphia: Saunders, 2015.

Levy, P. A., Marion, R. W. Human genetics and dysmorphology. In Marcdante K.J., Kliegman K.J., eds.: *Nelson essentials of pediatrics*, ed 7, Philadelphia: Saunders, 2015.

Martin R.J., Fanaroff A.A., Walsh M.C., eds. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant, ed 10, Philadelphia: Mosby, 2014.

Medicode Inc. Medicode's hospital and payer: international classification of diseases, ed 9 revised, clinical modification (ICD 9 CM); 1-3. Medicode, Salt Lake City, 2010.

Moore, K. L. *The sex chromatin*. Philadelphia: Saunders; 1966.

Moore, K. L., Barr, M. L. Smears from the oral mucosa in the determination of chromosomal sex. *Lancet*. 1955; 2:57.

Nussbaum, R. L., McInnes, R. R., Willard, H. F. *Thompson & Thompson genetics in medicine*, ed 7 revised. Philadelphia: Saunders; 2007.

Persaud, T. V.N. *Environmental causes of human birth defects*. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1990.

Rasmussen, S. A. Human teratogens update 2011: can we ensure safety during pregnancy? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 94(123), 2012.

Reef, S. E., Strebel, P., Dabbagh, A., et al. Progress toward control of rubella and prevention of congenital rubella syndrome—worldwide, 2009. *J Infect Dis*. 2011; 204(Suppl 1):S24.

Richardson, G. A., Goldschmidt, L., Willford, J. Continued effects of prenatal cocaine use: preschool development. *Neurotoxicol Teratol*. 2009; 31:325.

Sackett, C., Weller, R. A., Weller, E. B. Selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and possible neonatal complications. *Curr Psychiatry Rep*. 2009; 11:253.

Shiota, K., Uwabe, C., Nishimura, H. High prevalence of defective human embryos at the early postimplantation period. *Teratology*. 1987; 35:309.

Simpson, J. L. Birth defects and assisted reproductive technologies. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014; 19:177.

Slaughter, S. R., Hearns-Stokes, R., van der Vlugt, T., et al. FDA approval of doxylamine-pyridoxine therapy for use in pregnancy. *N Engl J Med*. 2014; 370:1081.

Spranger, J., Benirschke, K., Hall, J. G., et al. Errors of morphogenesis, concepts and terms. *J Pediatr*. 1982; 100:160.

Turnpenny, P., Ellard, S. *Emery's elements of medical genetics*, ed 14. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2012.

Weiner, C. P., Buhimschi, C. *Drugs for pregnant and lactating women*, ed 2. Philadelphia: Saunders; 2009.

CAPÍTULO 21

Vias de Sinalização Comumente Usadas durante o Desenvolvimento

Jeffrey T. Wigle, David D. Eisenstat

Comunicação Intercelular
- Junções Comunicantes
- Moléculas de Adesão Celular

Morfógenos
- Ácido Retinoico
- Fator de Crescimento Transformador β e Proteínas Morfogenéticas Ósseas
- Hedgehog
- Via WNT/β-catenina

Proteínas Quinases
- Receptores Tirosina Quinase
- Via de Sinalização Hippo

Via NOTCH-Delta

Fatores de Transcrição
- Proteínas *HOX*
- Genes *PAX*
- Fatores de Transcrição Hélice-Alça-Hélice Básicos

Epigenética
- Histonas
- Metilação de Histonas
- Metilação do DNA
- MicroRNAs

Células-tronco: Diferenciação *Versus* Pluripotência

Resumo das Vias de Sinalização Comumente Usadas durante o Desenvolvimento

Durante o processo de desenvolvimento embrionário, células precursoras indiferenciadas sofrem diferenciação e organizam-se nas estruturas complexas encontradas nos tecidos funcionais adultos. Esse processo sofisticado exige que as células integrem muitos sinais intrínsecos e extrínsecos para que o desenvolvimento ocorra adequadamente. Esses sinais controlam a proliferação, a diferenciação e a migração das células, determinando o tamanho e o formato final dos órgãos em desenvolvimento. A perturbação dessas vias de sinalização pode provocar distúrbios do desenvolvimento humano e defeitos congênitos. Essas principais vias de sinalização do desenvolvimento muitas vezes também são ativadas em adultos por doenças como o câncer.

Tendo em conta as diversas alterações que ocorrem durante a embriogênese, pode parecer que esses processos seriam regulados por um conjunto igualmente diversificado de vias de sinalização. No entanto, a diferenciação de muitos tipos celulares é regulada por um conjunto relativamente restrito de vias de sinalização molecular:

- **Comunicação intercelular:** O desenvolvimento envolve a interação de uma célula com outra célula vizinha,

de modo direto (junções comunicantes) ou indireto (moléculas de adesão celular).

- **Morfógenos:** Estas moléculas difusíveis especificam qual tipo celular será gerado em um local anatômico específico e orientam a migração das células e seus processos até seus destinos finais. Os morfógenos incluem o ácido retinoico, a superfamília de proteínas do fator de crescimento transformador β (TGF-β), incluindo as proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs) e as famílias de proteínas hedgehog e WNT. A Tabela 21-1 explica a nomenclatura dos genes e das proteínas.

Tabela 21-1

Normas de Nomenclatura Internacional para Genes e Proteínas

Gene	Humano	Itálico, todas as letras maiúsculas	*PAX6*
	Camundongo	Itálico, primeira letra maiúscula	*Pax6*
Proteína	Humana	Romano, todas as letras maiúsculas	PAX6
	Camundongo	Romano, todas as letras maiúsculas	PAX6

- **Receptores tirosina quinase (RTKs):** Muitos fatores de crescimento sinalizam por meio da ligação e ativação de RTKs ligados às membranas. Essas quinases são essenciais para a regulação da proliferação, apoptose e migração celular, além de processos como o crescimento de novos vasos sanguíneos e processos axonais no sistema nervoso.
- **Notch-Delta:** Esta via geralmente especifica qual será o destino adotado pelas células precursoras.
- **Fatores de transcrição:** Estas proteínas conservadas ao longo da evolução ativam ou reprimem os genes subsequentes que são essenciais para muitos processos celulares. Muitos fatores de transcrição são membros das famílias homeobox (HOX) ou hélice-alça-hélice (HLH). Sua atividade pode ser regulada por todas as outras vias descritas neste capítulo.
- **Efeitos epigenéticos:** Estas alterações da função gênica, que podem ser herdadas, não produzem uma alteração da sequência de DNA. Exemplos de modificações epigenéticas incluem acetilação de histona, metilação de histona e metilação de DNA.
- **Células-tronco:** As células-tronco embrionárias podem originar todas as células e tecidos no organismo em desenvolvimento. As células-tronco adultas mantêm os tecidos no organismo maduro. Esses tipos de células-tronco e as células-tronco pluripotentes induzidas (iPS) representam possíveis fontes de células para regeneração e reparo de células e órgãos lesados ou em degeneração.

Comunicação intercelular

Durante o desenvolvimento embrionário, as células recebem sinais de seu ambiente externo e comunicam-se com as células vizinhas. Essa comunicação determina que a célula sofra processos como proliferação, diferenciação e migração. Duas classes de proteínas necessárias para a comunicação intercelular são discutidas: as junções comunicantes e as moléculas de adesão celular.

Junções Comunicantes

As **junções comunicantes** constituem um modo de comunicação direta entre uma célula e outra; isto é conhecido como *comunicação intercelular mediada por junção comunicante* (GJIC). Embora o tamanho do poro dos canais varie, somente pequenas moléculas (p. ex., segundos mensageiros, íons como cálcio, trifosfato de adenosina [ATP]) de menos de 1 kDa conseguem passar, o que exclui a maioria das proteínas e ácidos nucleicos. Nos sistemas nervoso e cardíaco, as junções comunicantes ajudam a estabelecer o acoplamento elétrico das células (sinapse "elétrica").

Ainda que a função das junções comunicantes seja relativamente simples, a estrutura destes canais intercelulares é complexa e altamente regulada ao longo do desenvolvimento (Fig. 21-1). Cada junção comunicante é composta por dois hemicanais conhecidos como conéxons. Cada conéxon hexamérico consiste em seis subunidades individuais de conexina. Uma molécula individual de conexina (Cx) consiste em quatro domínios transmembra. Os vertebrados têm mais de 20 moléculas de conexina. A diversidade funcional celular e tecidual das junções comunicantes depende do fato dos conéxons individuais serem os mesmos (homotípicos) ou diferentes (heterotípicos) e se cada conéxon é composto por moléculas iguais de conexina

(homomérica) ou diferentes (heteromérica).

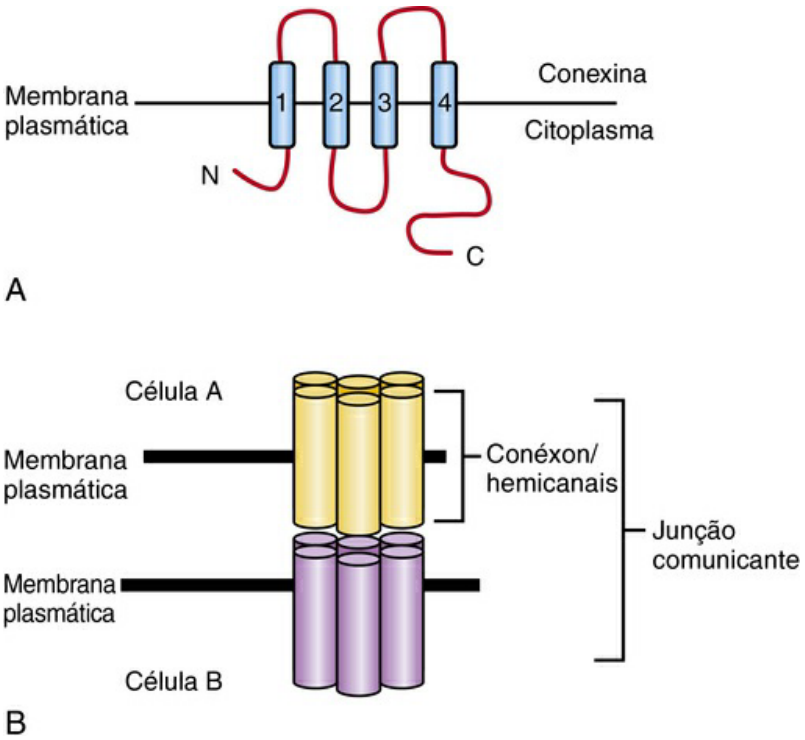


FIGURA 21-1 Comunicação intercelular mediada por junção comunicante. **A**, A molécula de conexina consiste em quatro domínios transmembrana e dois domínios extracelulares e suas extremidades N e C-terminais são citoplasmáticas. **B**, Os conéxons, ou hemicanais, são estruturas hexaméricas que consistem em seis subunidades de conexina. A junção comunicante pode ser formada a partir de dois conéxons homofílicos ou heterofílicos. Pequenas moléculas (p. ex., íons, trifosfato de adenosina [ATP]) de menos de 1 kDa podem passar por uma junção comunicante aberta.

No início do desenvolvimento, GJIC é importante para a distribuição rápida de íons e outras moléculas essenciais para a regionalização antes do estabelecimento de limites e compartimentos distintos. A importância foi demonstrada no rombencéfalo em desenvolvimento de pintos por estudos de transferência de corantes e acoplamento elétrico.

Algumas das conexinas mais bem caracterizadas incluem Cx43 (coração, encéfalo), Cx45 (coração, pâncreas), Cx32 (mielina) e Cx36 (pâncreas, encéfalo). Nesse sistema de nomenclatura, o número após Cx refere-se ao peso molecular em quilodaltons (kDa) das proteínas. Mutações nos genes de Cx causam doenças como a neuropatia periférica hereditária da doença de Charcot-Marie-Tooth ligada ao X (*GJB1*, anteriormente *CX32*). Acreditava-se que os conéxons precisavam se ligar a outro conéxon em uma célula adjacente para uma sinalização funcional. Contudo, foi demonstrado que conéxons não ligados (hemicanais) permitem a troca de íons e pequenas moléculas entre o citoplasma e o meio extracelular, especialmente durante condições fisiopatológicas. A ativação aberrante de hemicanais por meio de *GJB2* (anteriormente *CX26*) pode resultar na síndrome de surdez e ceratite-ictiose.

Moléculas de Adesão Celular

As moléculas de adesão celular apresentam grandes domínios extracelulares que interagem com componentes da matriz extracelular (MEC) ou moléculas de adesão em células vizinhas. Essas moléculas geralmente contêm um segmento transmembra e um domínio citoplasmático curto que regula as cascatas de sinalização intracelulares. Duas classes de moléculas que têm papéis importantes durante o desenvolvimento embrionário são as caderinas e os membros da superfamília de imunoglobulinas das moléculas de adesão celular.

Caderinas

As **caderinas** são críticas para a morfogênese embrionária porque regulam a separação de camadas celulares (endotelial e epidérmica), a migração celular, a diferenciação celular, o estabelecimento de limites bem definidos, as conexões sinápticas e os cones de crescimento de neurônios. As caderinas medeiam a interação

entreas células e o seu ambiente extracelular (células vizinhas e MEC).

As caderinas originalmente eram classificadas pelo local de expressão. A E-caderina (caderina epitelial) é altamente expressa em células epiteliais, enquanto a N-caderina (caderina neural) é altamente expressa em células nervosas.

As caderinas medeiam a ligação homofílica, dependente de cálcio. Uma molécula de caderina típica tem um domínio extracelular grande, um domínio transmembrana e uma cauda intracelular (Fig. 21-2). Os domínios extracelulares contêm cinco repetições extracelulares (repetições EC) e possuem quatro locais de ligação ao Ca^{2+}. As caderinas formam dímeros que interagem com os dímeros de caderinas nas células adjacentes. Esses complexos são encontrados em agrupamentos nas *junções aderentes,* que resultam na formação de uma barreira estreita entre as células epiteliais ou endoteliais.

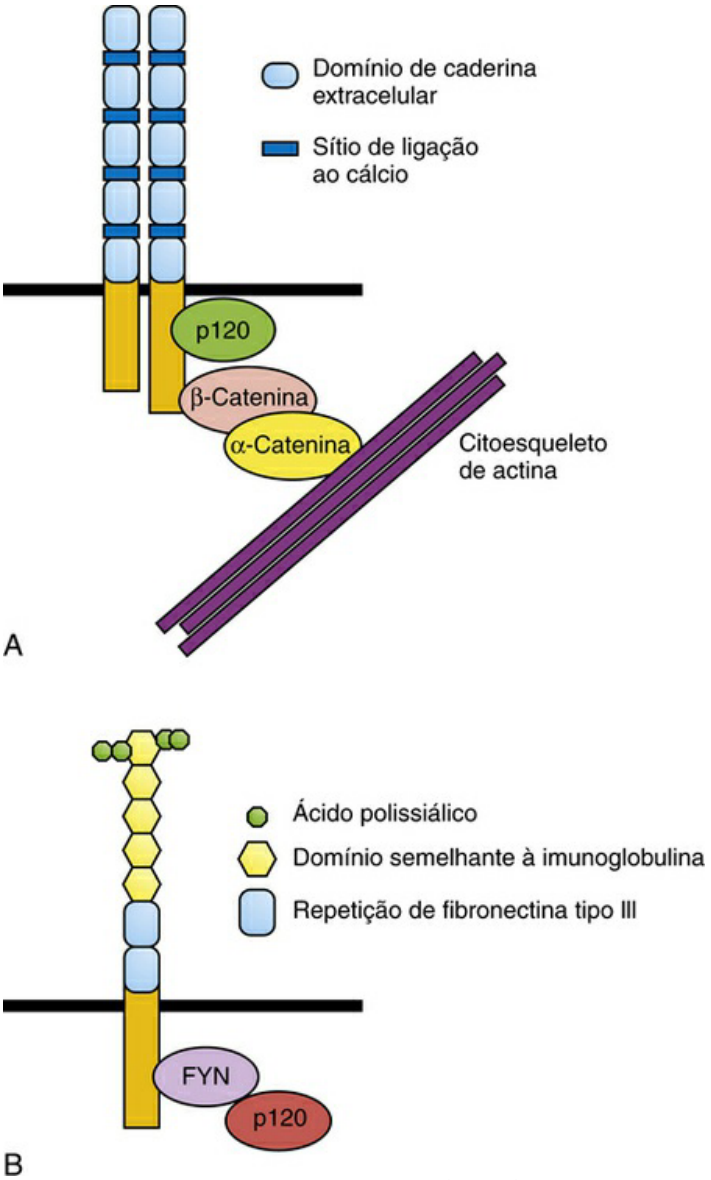


FIGURA 21-2 Estrutura da caderina e molécula de adesão celular neural (NCAM). **A**, O domínio extracelular de caderina contém quatro sítios de ligação ao cálcio e cinco domínios repetidos chamados de domínios extracelulares de caderina. Cada molécula de caderina forma um homodímero. No domínio intracelular, a caderina liga-se diretamente à catenina p120 e à β-catenina, que se liga à α-catenina. Esse complexo liga as moléculas de caderina ao citoesqueleto de actina. **B**, Extracelularmente, NCAM contém cinco repetições de imunoglobulina e dois domínios de fibronectina tipo III. A quinta repetição de imunoglobulina é modificada por polisialização, o que diminui a aderência da molécula de NCAM. A sinalização intracelular é transmitida pelas quinases FYN e FAK.

Por meio de seu domínio intracelular, as caderinas se ligam a catenina p120, β-catenina e α-catenina. Essas proteínas conectam a caderina ao citoesqueleto. A expressão da E-caderina é interrompida quando as células epiteliais fazem a transição para células mesenquimais (**transição epitelial para mesenquimal [EMT]**). A EMT é necessária para a formação das células da crista neural durante o desenvolvimento e o mesmo processo pode ocorrer em tumores que se desenvolvem a partir de tipos celulares epiteliais.

Superfamília das Imunoglobulinas

Existem mais de 700 membros da **superfamília de imunoglobulinas das moléculas de adesão celular** no genoma humano. Esta grande família de proteínas está envolvida em uma ampla variedade de processos celulares. Um membro dessa classe, a molécula de adesão celular neural (NCAM), é uma proteína abundante no encéfalo e tem três isoformas que resultam da remoção alternativa de íntrons. Ela apresenta um grande domínio extracelular que contém cinco repetições de imunoglobulina (Ig) e dois domínios de fibronectina (Fig. 21-2). Essa região medeia a ligação homofílica independente de cálcio de NCAM a si própria e a ligação heterofílica a outra molécula de adesão celular (L1 e TAG1), RTKs (receptor do fator de crescimento de fibroblastos [FGFR]) ou MEC. A ligação do ligante induz a sinalização intracelular por meio das quinases intracelulares FYN e FAK.

A NCAM sofre uma modificação pós-traducional única, a polisialização (PSA). A PSA-NCAM é abundante no início do desenvolvimento neural e torna-se restrita em áreas de plasticidade e migração neural no adulto. Acredita-se que a PSA diminua a aderência de NCAM e facilite a migração. A NCAM regula o crescimento de neuritos, a detecção dos trajetos axonais, a sobrevivência e a plasticidade axonal.

Morfógenos

Os sinais extrínsecos orientam a diferenciação e a migração das células durante o desenvolvimento e, consequentemente, determinam a morfologia e a função dos tecidos em desenvolvimento (Capítulo 5). Muitos destes **morfógenos são** encontrados em gradientes de concentração no embrião e diferentes morfógenos podem ser expressos em gradientes opostos nos eixos dorsal-ventral, anteroposterior, proximal-distal e mediolateral. O destino de uma célula específica pode ser determinado por sua localização ao longo desses gradientes. As células podem ser atraídas ou repelidas pelos morfógenos, dependendo do conjunto particular de receptores expressos na superfície celular.

Ácido Retinoico

O eixo anterior (rostral, cabeça)-posterior (caudal, cauda) ou anteroposterior do embrião é crucial para determinar a localização correta de estruturas como membros e para os padrões do sistema nervoso. Há décadas, é clinicamente evidente que alterações no nível de vitamina A (retinol) na dieta (quantidades excessivas ou insuficientes) podem provocar o desenvolvimento de malformações congênitas (Capítulos 17 e 20).

A forma biologicamente ativa da vitamina A é o **ácido retinoico**, que é formado pela oxidação de retinol em retinal pela retinol desidrogenase e a subsequente oxidação de retinal pela retinal aldeído desidrogenase. Níveis livres de ácido retinoico podem ser adicionalmente modulados pelas proteínas de ligação ao ácido retinoico celular, que o sequestram. O ácido retinoico também pode ser degradado ativamente em metabólitos inativos por enzimas como CYP26 (Fig. 21-3). Normalmente, o ácido retinoico "posterioriza" o plano corporal. Níveis excessivos de ácido retinoico ou a inibição de sua degradação provocam um eixo corporal truncado onde as estruturas apresentam uma natureza mais posterior. A insuficiência de ácido retinoico ou defeitos nas enzimas como a retinal aldeído desidrogenase provocam uma estrutura mais anteriorizada.

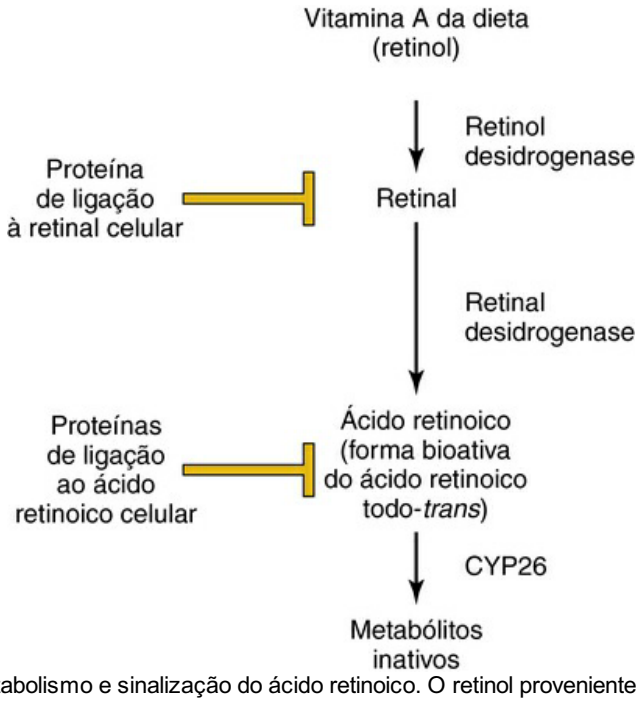


FIGURA 21-3 Regulação do metabolismo e sinalização do ácido retinoico. O retinol proveniente da dieta (vitamina A) é convertido em retinal pela ação de retinol desidrogenase. A concentração de retinal livre é controlada pela ação das proteínas celulares de ligação ao retinal. Do mesmo modo, retinal é convertido em ácido retinoico pelas retinal desidrogenases e seu nível livre é modulado pelas proteínas de ligação ao ácido retinoico celulares, que o sequestram e por CYP26, que o degrada. A forma biologicamente ativa do ácido retinoico é o ácido retinoico todo-*trans*.

Em nível molecular, o ácido retinoico liga-se a seus receptores no interior da célula, ativando-os. Os receptores do ácido retinoico são fatores de transcrição e sua ativação regula a expressão dos genes subsequentes. Alvos cruciais dos receptores do ácido retinoico no desenvolvimento são os genes *HOX*. Devido a sua profunda influência no início do desenvolvimento, os retinoides são teratógenos poderosos, especialmente durante o primeiro trimestre.

Fator de Crescimento Transformador β e Proteínas Morfogenéticas Ósseas

Os membros da superfamília TGF-β incluem TGF-β, BMPs, activina e nodal. Essas moléculas contribuem para o estabelecimento da determinação de padrões dorsoventrais, decisões sobre o destino celular e formação de órgãos específicos, incluindo sistema nervoso, rins, esqueleto e sangue (Capítulos 5, 16 e 17).

Em seres humanos, existem três isoformas de TGF-β (TGF-β_1, TGF-β_2 e TGF-β_3). A ligação destes ligantes a complexos heterotetraméricos (quatro subunidades), que consistem em receptores de serina-treonina quinase transmembrana de subunidades de receptores de TGF-β específicos do tipo I (domínio de quinase inativa) e tipo II (TβR-II) (constitutivamente ativo) resulta em eventos de sinalização intracelular (Fig. 21-4). Quando ligantes de TGF-β ligam-se a seu respectivo receptor do tipo II ligado a membrana, um receptor do tipo I é recrutado e transfosforilado e seu domínio de quinase é ativado, subsequentemente fosforilando proteínas SMAD associadas ao receptor (R-SMADs) intracelular.

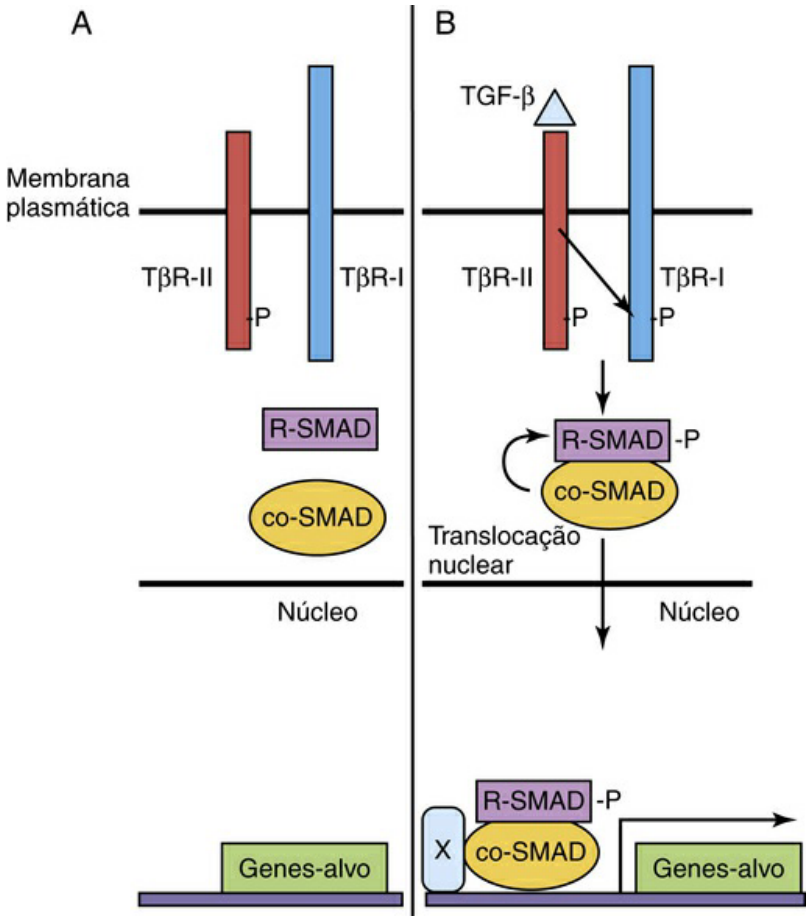


FIGURA 21-4 Via de sinalização do fator de crescimento transformador β *(TGF-β)*/SMAD. **A**, A subunidade do receptor de TGF-β tipo II *(TβR-II) é* constitutivamente ativa. **B**, Na ligação do ligante a TβR-II, uma subunidade do receptor do tipo I é recrutada para formar um complexo do receptor heterodimérico e o domínio de quinase TβR-I é transfosforilado *(-P)*. A sinalização do complexo de receptor ativado fosforila R-SMADs, que, então, se ligam a co-SMAD, sofrem translocação do citoplasma para o núcleo e ativam a transcrição gênica com cofatores *(X)*.

SMADs constituem uma grande família de proteínas intercelulares que são divididas em três classes: SMADs ativadas por receptores (R-SMADs 1-3, 5 e 8), associadas comuns (co-SMADs como SMAD4) e inibitórias (I-SMADs como SMAD6 e SMAD7). Os complexos R-SMAD/SMAD4 são translocados para o núcleo e regulam a transcrição do gene-alvo por meio da interação com outras proteínas ou funcionam como fatores de transcrição ligando-se diretamente ao DNA.

Proteínas SMAD inibitórias bloqueiam as ações de I-SMAD por vários mecanismos, como a prevenção de fosforilação de R-SMADs por TβR-I, a indução da degradação de R-SMAD e a repressão da transcrição. A ativaçãode TβR-I é um processo altamente regulado que envolve correceptores ancorados na membrana e outras moléculas semelhantes a receptores, capazes de sequestrar ligantes e impedir sua ligação aos respectivos receptores TβR-II. As formas negativas dominantes de TβR-II possuem domínios de quinase inativos e não conseguem transfosforilar TβR-I, bloqueando assim eventos de sinalização subsequentes. A diversidade de ligantes TGF-β, TβR-I e TβR-II, de correceptores, de armadilha de ligantes e de combinações de R-SMAD contribuem para processos celulares específicos e do desenvolvimento, geralmente em combinação com outras vias de sinalização.

Hedgehog

O **gene sonic hedgehog** *(SHH)* foi o primeiro ortólogo mamífero identificado do gene hedgehog da *Drosophila (Hh)*. SHH e outras proteínas relacionadas, incluindo*hedgehog* do deserto e *hedgehog* indiana, são morfógenos secretados críticos para a criação inicial de padrões, migração celular e diferenciação de muitos tipos celulares e sistemas de órgãos (Capítulo 5).

Em *Drosophila*, as células apresentam vários limiares de resposta ao sinal de Hh secretado. O receptor primário para Shh é Patched (PTCH em seres humanos, família PTC em camundongos), uma proteína de 12 domínios transmembrana que, na ausência de Shh, inibe Smoothened (Smo), uma proteína ligada a proteína G com sete domínios transmembrana, e a sinalização subsequente para o núcleo. Contudo, na presença de Shh, a

inibição de Patched (Ptc) é bloqueada e os eventos subsequentes ocorrem, incluindo a translocação nuclear de Gli (Gli1, Gli2, Gli3) com ativação da transcrição de genes-alvos como *Ptc1*, *Engrailed e* outros (Fig. 21-5).

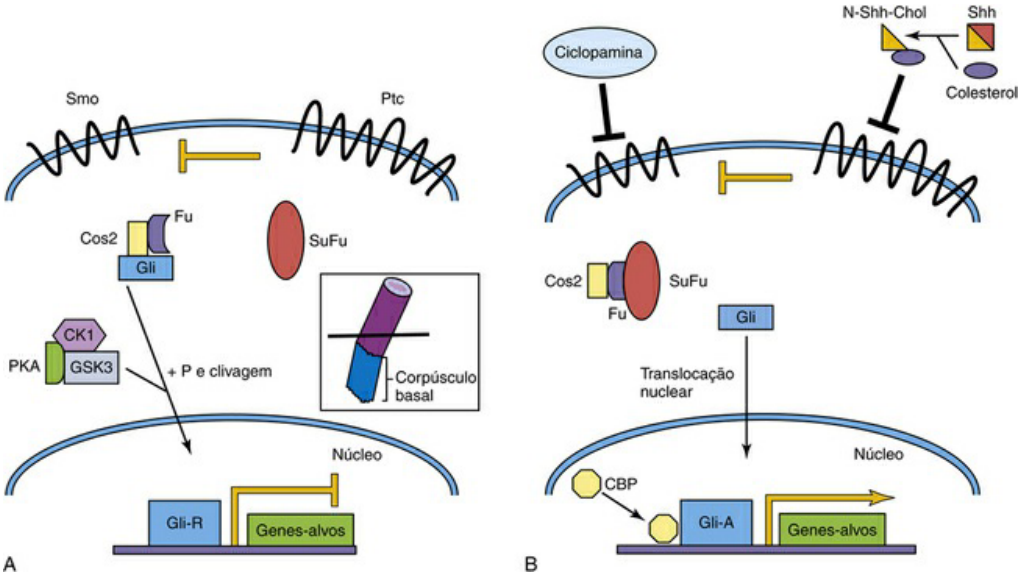


FIGURA 21-5 Via de sinalização sonic hedgehog/Patched em vertebrados. **A**, O receptor Patched *(Ptc)* inibe a sinalização do receptor Smoothened *(Smo)*. Em um complexo com a proteína semelhante a quinesina *Costal* 2 *(Cos2)* e serina-treoninaquinase Fused *(Fu)*, Gli é modificada para se tornar um repressor de transcrição *(Gli-R)*. **B**, Sonic hedgehog *(Shh) é* clivada e o colesterol *(Chol)* é adicionado a sua extremidade N-terminal. Esse ligante Shh modificado inibe o receptor Ptc, permitindo a sinalização de Smo, e o Gli ativado *(Gli-A)*, finalmente é translocado para o núcleo para ativar os genes-alvo coma proteína de ligação ao CREB *(CBP)*. Em vertebrados, a sinalização de SHH ocorre em cílios primários *(destaque). CK1*, Caseína quinase 1; *GSK3*, glicogêniosintase quinase 3; *P*, grupamento fosfato; *PKA*, proteína quinase A; *SuFu*, supressor de *Fused*.

Foram identificados outros correceptores de SHH ligados a membrana com papéis centrais na determinação de padrões neurais ventrais, incluindo BOC e GAS1 (em mamíferos). Individualmente, estes correceptores ligam-se ao ligante SHH. BOC e GAS1 interagem individualmente com o receptor canônico SHH PTC/PTCH para formar complexos de receptores distintos essenciais para a proliferação celular mediada por SHH. O papel de BOC é especialmente importante para a orientação axonal nas comissuras durante o desenvolvimento e na progressão do meduloblastoma.

A proteína SHH sofre modificação pós-traducional pela adição de porções de colesterol e palmitato às extremidades N e C-terminal, respectivamente. Estas modificações lipídicas afetam a associação de SHH com a membrana celular, a formação de multímeros de SHH e a movimentação de SHH, alterando sua distribuição tecidual e os gradientes de concentração. Uma das atividades mais bem descritas de SHH no desenvolvimento de vertebrados é seu papel na determinação de padrões do tubo neural ventral (Capítulos 4 e 17). SHH é secretada em altos níveis pela notocorda. A concentração de SHH é mais alta na placa ventral do tubo neural e mais baixa na placa dorsal, onde os membros da família TGF-β apresentam alta expressão. O destino celular de quatro classes de interneurônios ventrais e neurônios motores é determinado pelas concentrações relativas de SHH e por um código combinatório de genes homeobox e HLH básicos (bHLH).

A necessidade da sinalização de SHH para muitos processos do desenvolvimento é destacada pela descoberta de mutações humanas de membros da via Shh e dos fenótipos correspondentes de camundongos geneticamente modificados, em que os membros são inativados (perda de função ou nocaute) ou superexpressos (ganho de função). As mutações de *SHH* e *PTCH* foram associadas à holoprosencefalia, um defeito encefálico congênito que resulta na fusão dos dois hemisférios cerebrais; anoftalmia ou ciclopia (Capítulo 18) e na dorsalização das estruturas do prosencéfalo. Em ovelhas, esse defeito também pode resultar da exposição ao teratógeno ciclopamina, que interrompe a sinalização de SHH (Fig. 21-5). Alguns pacientes com formas graves do erro inato da síntese do colesterol, a síndrome autossômica recessiva de Smith-Lemli-Opitz, apresentam holoprosencefalia (Capítulo 20).

Mutações de *GLI3* estão associadas a síndromes autossômicas dominantes de polidactilia (Capítulo 16), como as síndromes de Greig e Pallister-Hall. A síndrome de Gorlin, que geralmente é causada por mutações *PTCH* na linhagem germinativa, constitui uma miríade de malformações congênitas que afetam principalmente a epiderme, as estruturas craniofaciais (Capítulo 9) e o sistema nervoso. Esses pacientes são significativamente

predispostos ao carcinoma basocelular, especialmente após radioterapia e alguns desenvolvem tumores encefálicos malignos (meduloblastomas) durante a infância. Mutações somáticas de *PTCH, SUFU* e *SMO* foram identificadas em pacientes com meduloblastomas esporádicos não associados à síndrome de Gorlin.

Em vertebrados, a via de sinalização de Shh está ligada a cílios primários (ver detalhe na Fig. 21-5,) e seu transporte intraflagelar constituinte (IFT) e proteínas dos corpúsculos basais. As proteínas IFT agem antes de proteínas ativadoras GLI (GLI-A) e repressoras (GLI-R) e são necessárias para sua produção. As mutações que envolvem os genes responsáveis pela codificação das proteínas dos corpúsculos basais, como *KIAA0586* (anteriormente *TALPID3) e* síndrome oral-facial-digital 1 *(OFD1)*, afetam a sinalização de SHH em camundongos nocaute. Um grupo de doenças humanas relacionadas com os cílios chamadas de *ciliopatias* inclui doenças genéticas raras e distúrbios mais comuns como a doença renal policística autossômica recessiva.

Via WNT/β-catenina

As glicoproteínas codificadas por *WNT* são ortólogos vertebrados do gene Wingless *(Wg/DWnt) de Drosophila*. Como ocorre com outros morfógenos discutidos previamente, os 19 membros da família WNT controlam vários processos durante o desenvolvimento, incluindo o estabelecimento da polaridade celular, proliferação, apoptose, especificação do destino celular e migração. A sinalização de WNT é muito complexa e três vias de sinalização foram elucidadas. A via clássica ou canônica dependente de β-catenina é discutida aqui.

Em mamíferos, WNTs específicos ligam-se a um dos 10 receptores Frizzled (FZD), receptores de superfície celular com sete domínios transmembra e ligam-se a correceptores da proteína relacionada com o receptor da lipoproteína de baixa-densidade (LRP5/LRP6), ativando, assim, eventos de sinalização intracelular subsequentes (Fig. 21-6). β-Catenina tem um papel essencial na via de sinalização canônica de WNT. Na ausência de ligação de WNT, em um complexo proteico com *adenomatous polyposis coli* (APC) e axina, a β-catenina citoplasmática é fosforilada pela glicogêniosintase quinase 3 (GSK3) e marcada para degradação. Na presença de Wnts, GSK3 é fosforilada por Dishevelled (DVL) e inativada; não podendo fosforilar a β-catenina. A β-catenina é estabilizada, sofre acúmulo no citoplasma e é translocada para o núcleo, onde ativa a transcrição do gene-alvo em um complexo com fatores de transcrição de células T (TCF). Em mamíferos, os vários genes alvos de β-catenina/TCF incluemo *fator de crescimento endotelial vascular* (*VEGF*), *MYC* e metaloproteinases da matriz (p. ex., *COMP, DMP1, ECM1*).

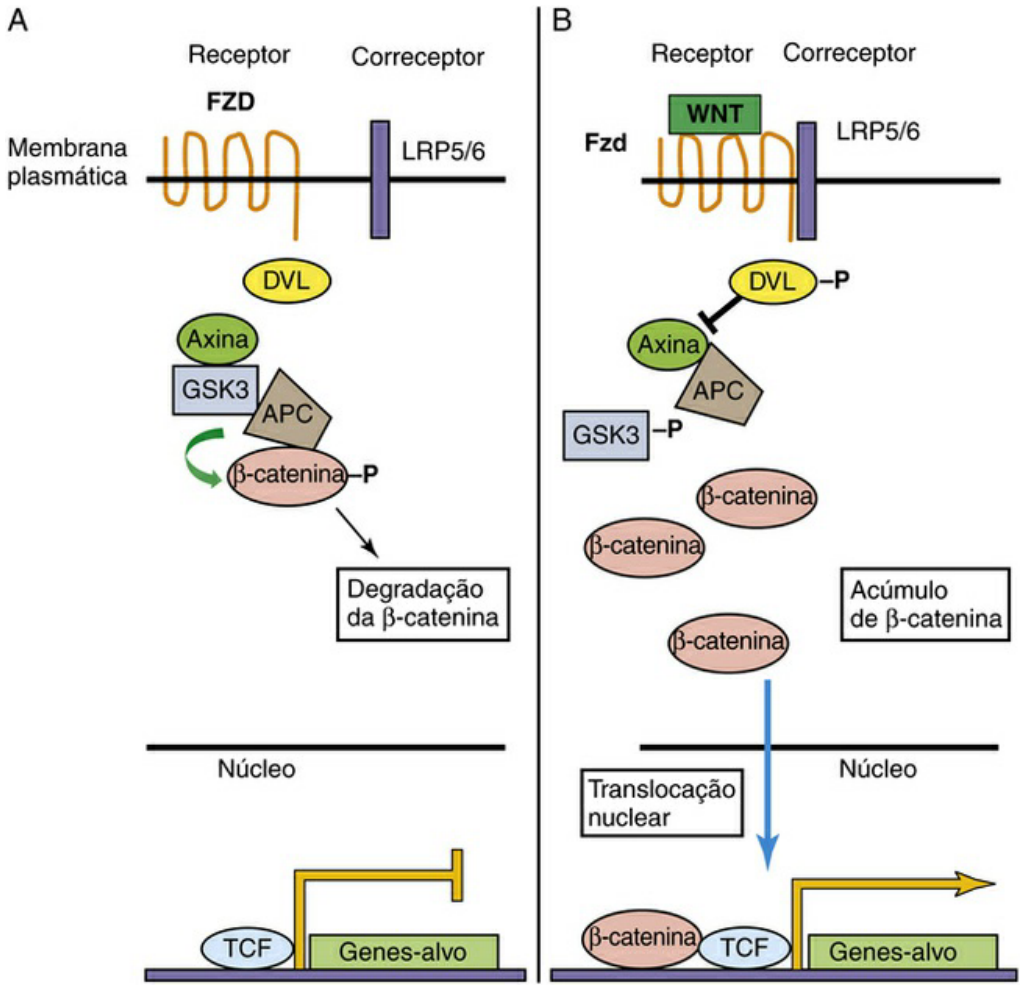


FIGURA21-6 Via de sinalização canônica de WNT/β-catenina em mamíferos. **A**, Na ausência da ligação do ligante Wnt ao receptor Frizzled *(FZD)*, β-catenina é fosforilada *(-P)* por um complexo de múltiplas proteínas e marcada para degradação. A expressão do gene-alvo é reprimida pelo fator de células T*(TCF)*. **B**, Quando WNT liga-se ao receptor FZD, os correceptores da proteína relacionada com o receptor de lipoproteína *(LRP)* são recrutados, Dishevelled *(DVL) é* fosforilado e β-catenina sofre então acúmulo no citoplasma. Parte da β-catenina entra no núcleo para ativar a transcrição do gene-alvo. *APC*, *Adenomatous polyposis coli*; *GSK3,* Glicogênio sintase quinase 3.

Algumas vias de sinalização WNT não canônicas passam pelos receptores Frizzled. Contudo, todas estas vias são diferenciadas da via WNT canônica por não envolverem a estabilização, degradação e translocação nuclear da β-catenina. Uma via de sinalização WNT não canônica bem conhecida é a via WNT-cGMP/Ca^{2+}. Ela age por meio da fosfolipase C (PLC) para aumentar as concentrações intracelulares de cálcio, consequentemente ativando a proteína quinase C (PKC) e a quinase II dependente de calmodulina (CamKII) e resultando, assim, em uma miríade de efeitos subsequentes.

Em mamíferos, a sinalização WNT desregulada é um aspecto proeminente em muitos distúrbios do desenvolvimento e no câncer. Um gene Frizzled (*FZD9*) está presente na região de deleção da síndrome de Williams-Beuren. Mutações *LRP5* são encontradas na síndrome da osteoporose-pseudoglioma. Camundongos nocaute para *Dvl2* apresentam malformações dos vasos do fluxo de saída do coração, segmentação anormal dos somitos e defeitos do tubo neural. Como ocorre na via de sinalização Shh, mutações da via WNT canônica (nos genes de β-*catenina* [*CTNNB1*], *APC e AXIN1*) foram descritas em crianças com meduloblastoma. Além disso, mutações de *APC* em células somáticas são comuns (mais de 50%) em adultos com carcinoma colorretal esporádico, e mutações de *APC* na linhagem germinativa são uma característica da polipose adenomatosa familiar e da síndrome de Turcot (múltiplos adenomas colorretais e maior frequência de tumores encefálicos primários).

Proteínas quinases

Receptores Tirosina Quinase

Aspectos Comuns

Os fatores de crescimento incluem *insulina*, fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento neuronal e outras neurotrofinas e membros da família do fator de crescimento derivado de plaquetas. Eles ligam-se a receptores transmembrana da superfície celular encontrados nas células-alvo. Esses receptores são membros da superfamília RTK e apresentam três domínios: um domínio de ligação a ligante extracelular, um domínio transmembrana e um domínio de quinase intracelular (Fig. 21-7).

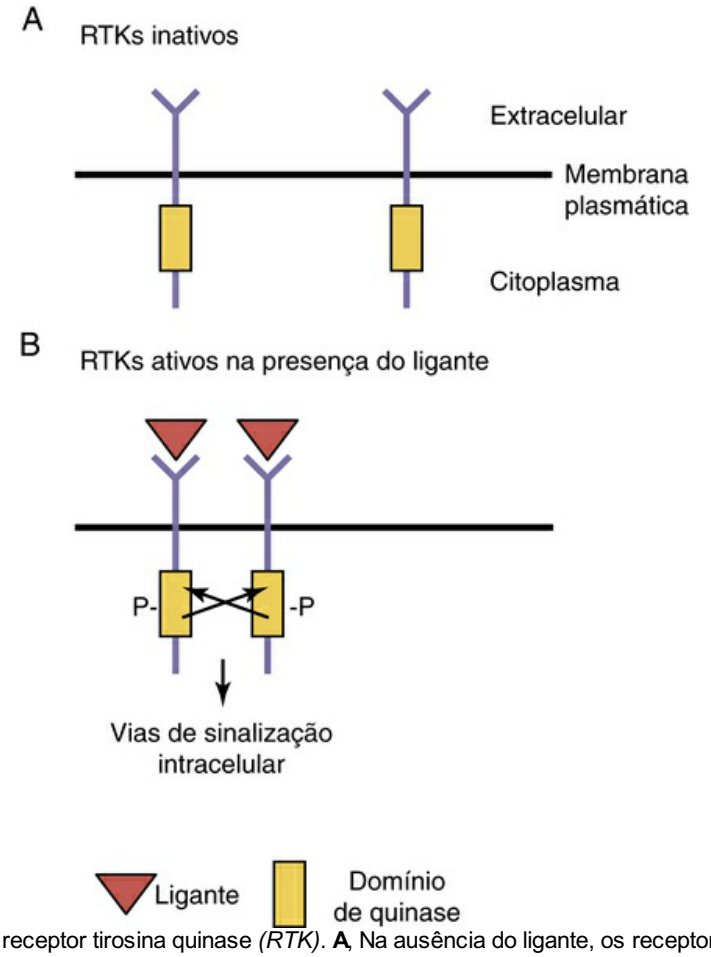


FIGURA 21-7 Sinalização do receptor tirosina quinase *(RTK)*. **A**, Na ausência do ligante, os receptores são monômeros e inativos. **B**, Após a ligação do ligante, ocorre dimerização e transfosforilação dos receptores, que ativa as cascatas de sinalização subsequentes. *P*, Fosforilada.

Os receptores são encontrados como monômeros em um estado quiescente ou não ligados, mas após a ligação por ligante, as unidades do receptor são dimerizadas. O processo de dimerização faz com que os dois domínios de quinase intracelular fiquem próximos o suficiente para que um domínio de quinase possa fosforilar e ativar o outro receptor (transfosforilação). A transfosforilação é necessária para ativar completamente os receptores, que iniciam uma série de cascatas de sinalização intracelular. O mecanismo de transfosforilação requer que as duas subunidades do receptor em um dímero tenham domínios de quinase funcionais para que ocorra a transdução do sinal. Se houver uma mutação inativadora em um domínioquinase de uma subunidade do receptor, a consequência funcional é supressão da sinalização por meio de um heterodímero resultante da combinação de subunidades de receptor de fenótipo selvagem e mutante (modo de ação negativo dominante). Uma mutação no domínio de quinase do receptor VEGF 3 (VEGFR3, atualmente chamada de tirosina quinase relacionada a FMS 4 [FLT4]) resulta no distúrbio linfático autossômico dominante chamado de doença de Milroy.

Regulação da Angiogênese por Receptores Tirosina Quinase

Os fatores de crescimento promovem proliferação, migração e sobrevivência celular (são antiapoptóticos). A desregulação de RTKs ou de seus componentes de sinalização subsequente é encontrada frequentemente nos cânceres humanos. Durante a embriogênese, a sinalização por RTKs é crucial para o desenvolvimento normal e afeta muitos processos, como o crescimento de novos vasos sanguíneos (Capítulo 4), a migração celular e a orientação axonal dos neurônios.

As células endoteliais são derivadas de uma célula progenitora (hemangioblasto) que pode originar uma linhagem celular hematopoiética e células endoteliais. As células endoteliais primárias proliferam e eventualmente coalescem para formar os primeiros vasos sanguíneos primitivos. Esse processo é chamado de **vasculogênese**. Após a formação dos primeiros vasos sanguíneos, estes sofrem remodelação intensa e maturação dos vasos sanguíneos maduros em um processo chamado de **angiogênese**. O processo de maturação envolve o recrutamento de células musculares lisas vasculares para os vasos, que os estabilizam. A vasculogênese e a angiogênese dependem da função de duas classes diferentes de RTKs, membros das famílias dos receptores VEGF e TIE (tirosina quinase com domínios semelhantes a imunoglobulina e semelhantes a EGF). VEGFA é essencial para o desenvolvimento de células endoteliais e sanguíneas. Camundongos *nocaute* para *VegfA* não conseguem desenvolver células sanguíneas ou endoteliais e morrem nos estágios embrionários iniciais. Camundongos *nocaute* para *VegfA* heterozigotos apresentam defeitos graves da vasculatura, demonstrando que a dose do gene *VegfA* (haploinsuficiência) é importante. Uma molécula relacionada, VEGFC, é crucial para o desenvolvimento de células endoteliais linfáticas. VEGFA sinaliza por meio de dois receptores, VEGFR1 e VEGFR2, que são expressos por células endoteliais. VEGFA sinaliza predominantemente por meio do receptor VEGFR2 para que a vasculogênese ocorra adequadamente no embrião.

O processo de refinamento angiogênico depende da função da via de sinalização de angiopoietina/TIE2. A TIE2 (também chamada de TEK) é uma RTK especificamente expressa por células endoteliais e a angiopoietina 1 e angiopoietina 2 são seus ligantes, que são expressos pelas células musculares lisas vasculares vizinhas. Isso representa um sistema de sinalização parácrina no qual o receptor e o ligante são expressos em células adjacentes. As vias de sinalização VEGF/VEGFR2 e angiopoietina/TIE2 são utilizadas por tumores para estimular o crescimento de novos vasos sanguíneos, o que incentiva seu crescimento e metástases. Isso demonstra como as vias de sinalização normais no ser humano em desenvolvimento podem ser reutilizadas para processos patológicos como o câncer.

Via de Sinalização Hippo

Estudos em *Drosophila* identificaram um conjunto de quinases na via de sinalização Hippo que, quando mutadas, resultam em maior tamanho dos órgãos durante o desenvolvimento. Os ortólogos humanos de Hippo são chamados de proteína quinase semelhante a STE20 1 (MST1) e MST2 de mamíferos. MST1 e MST2 ativadas fosforilam a proteína estrutural homóloga salvador 1 (SAV1; *Salvador homolog 1*) e as quinases supressoras de tumor grande 1 (LATS1) e LATS2 (Fig. 21-8) subsequentes. Como ocorre com MST1M e ST2, LATS1 e LATS2 são ligadas às proteínas estruturais ativadoras de quinase MOB 1A (MOB1A) e MOB1B, que também são fosforiladas por MST1 e MST2. O complexo MST/MOB1 fosforila então os coativadores de transcrição da *yes associated protein* (YAP) e o coativador de transcrição com domínio PDZ (TAZ). As proteínas YAP e TAZ fosforiladas são retidas no citoplasma, sofrem ubiquitinação e são degradadas pelo proteassoma.

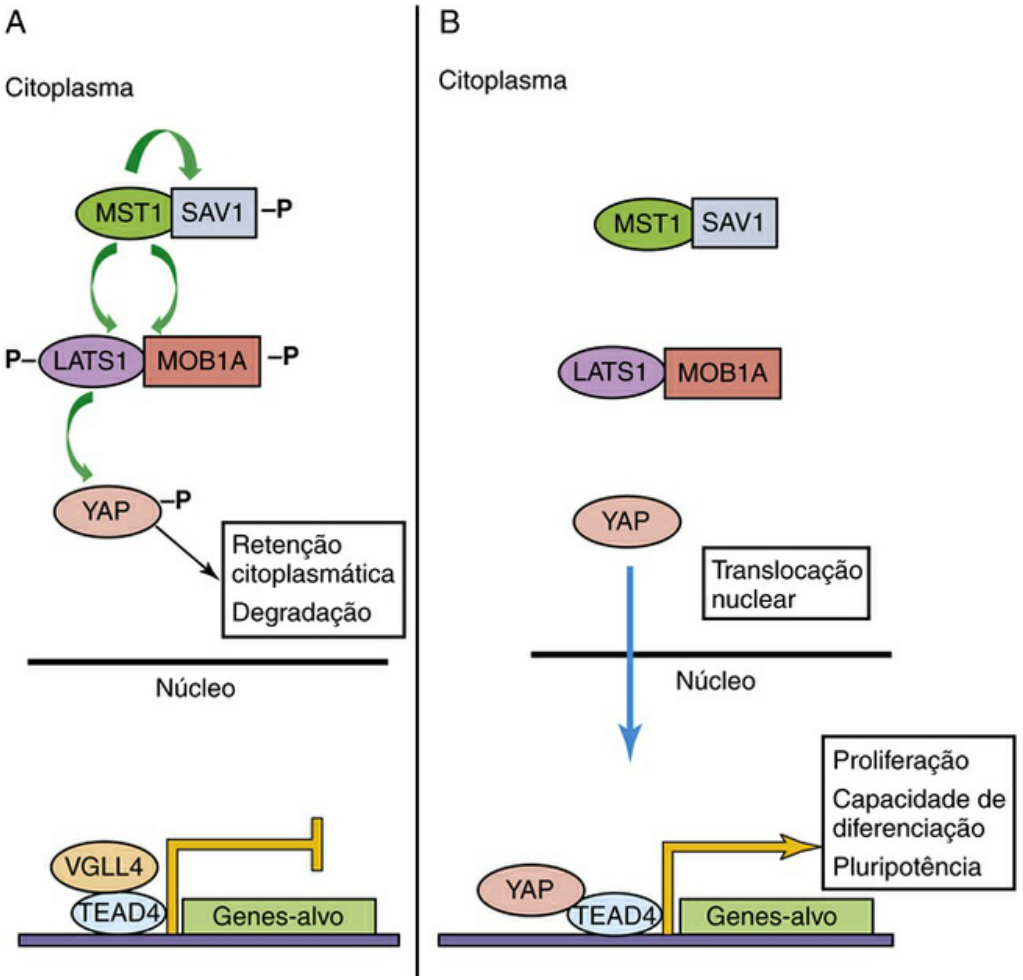


FIGURA 21-8 Via de sinalização Hippo em mamíferos. **A**, A proteína quinase semelhante a STE20 1 de mamíferos ativada *(MST1)* fosforila sua proteína estrutural homólogo salvador 1 *(SAV1) e a* quinase subsequente, o homólogo supressor de tumor grande 1 *(large tumor supressor homolog 1; LATS1) e* sua proteína estrutural ativadora de quinase MOB 1A *(MOB1A).* Na fosforilação, LATS1 é ativada e fosforila a *yes-associated protein (YAP)* 1 (YAP1), o que resulta em retenção de YAP1 no citoplasma e degradação. A transcrição do fator de transcrição específico para a sequência contendo domínio TEA 4 *(TEAD4) é* reprimida devido ao repressor de transcrição de ligação do membro da família *vestigial-like*4 *(VGLL4)*. **B**, Quando a via Hippo está inativa, YAP1 é translocada para o núcleo, desloca VGLL4 de TEAD4 e a transcrição dos genes-alvo subsequentes é ativada, provocando uma maior proliferação celular, aumento da "capacidade de diferenciação" e aumento da pluripotência. *P*, Fosforilada.

Quando a via Hippo está inativa, YAP e TAZ ficam localizadas no núcleo e ligam-se ao fator de transcrição específico para a sequência que contém o domínio TEA (TEAD), o que atenua a repressão mediada por membros da família *vestigial-like4* (VGLL4) e a ativação dos genes-alvos subsequentes. A via Hippo é importante na retransmissão de sinais recebidos de células adjacentes e da MEC para o núcleo. Por exemplo, a cultura de células-tronco mesenquimais em matrizes rígidas resulta em acúmulo de YAP e TAZ no núcleo e na diferenciação destas células em células ósseas. Em contraste, a cultura de células-tronco mesenquimais em matrizes macias resulta na ativação da via Hippo, na diminuição dos níveis nucleares de YAP e TAZ e na diferenciação em adipócitos. No embrião em desenvolvimento, YAP e TAZ nucleares são essenciais para a determinação das células trofoectodérmicas da placenta. A função de YAP e TAZ é necessária para inibir a diferenciação de células-tronco embrionárias humanas e para a geração de células-tronco pluripotentes induzidas (discutidas mais adiante). A perda de sinalização Hippo e o aumento da localização nuclear de YAP e TAZ foram implicados em vários tipos de câncer humano.

Via NOTCH-delta

A via de sinalização NOTCH é parte integrante da determinação do destino celular, incluindo manutenção de nichos de células-tronco, proliferação, apoptose e diferenciação. Esses processos são essenciais para todos os aspectos do desenvolvimento dos órgãos por meio da regulação da sinalização lateral e indutiva entre células.

As proteínas NOTCH 1 a 4 são receptores transmembrana simples que interagem com ligantes NOTCH ligado a membranas (Capítulo 5) (p. ex., ligantes semelhantes a Delta DLL1, DLL3, DLL4) e ligantes semelhantes a Serrate (p. ex., Jagged 1 [JAG1], Jagged 2 [JAG2]) em células adjacentes (Fig. 21-9). A ligação

ligante-receptor desencadeia eventos proteolíticos; alguns são mediados por secretases, provocando a liberação do domínio intracelular Notch (NICD). Quando NICD é translocado para o núcleo, uma série de eventos intranucleares induz a expressão de *hairy enhancerof split* (HES), um fator de transcrição HLH que mantém o estado progenitor ao reprimir genes HLH básicos pró-neurais.

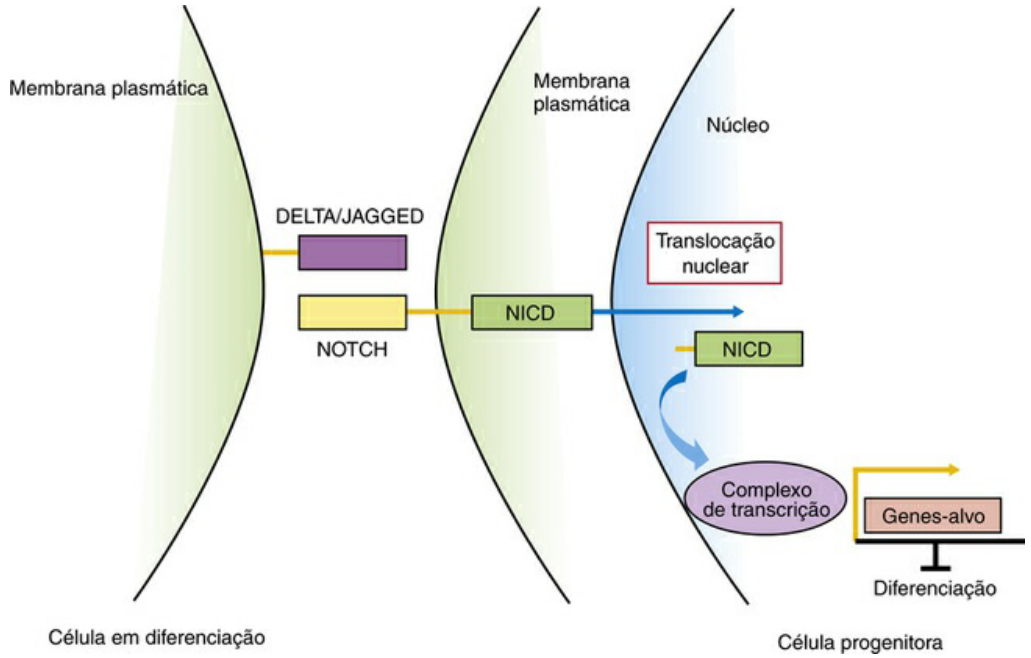


FIGURA 21-9 Via de sinalização NOTCH-DELTA em mamíferos. Em células progenitoras *(direita)*, a ativação da sinalização NOTCH provoca a clivagem do domínio intracelular NOTCH *(NICD)*. Proteases como a γ-secretase medeiam este evento de clivagem. NICD é translocado para o núcleo, liga-se ao complexo de transcrição e ativa os genes-alvos, como *HES1*, que inibem a diferenciação. Em célula sem diferenciação *(esquerda)*, a sinalização de NOTCH está inativa.

O processo de inibição lateral garante que, em uma população de células com potencial de desenvolvimento equivalente, exista um número correto dos dois tipos celulares distintos. Na interação inicial entre células, a célula progenitora que responde ao ligante de NOTCH DELTA por meio de um mecanismo de retroalimentação negativa reduz sua própria expressão de DELTA, com a sinalização do receptor NOTCH mantendo a célula como um progenitor não comprometido. Contudo, a célula adjacente mantém os níveis de expressão de DELTA com sinalização reduzida de Notch e diferenciação, mediada, por exemplo, por genes HLH pró-neurais. A sinalização indutiva com outras células vizinhas com expressão de morfógenos pode superar o comprometimento da célula para um destino celular neural (estado-padrão), produzindo um destino celular glial alternativo.

A compreensão da função da via de sinalização NOTCH-DELTA no desenvolvimento de mamíferos foi auxiliada por estudos de perda de função em camundongos. Evidências de mutações *JAG1 ou NOTCH2* na síndrome de Alagille (displasia artério-hepática), com malformações hepáticas, renais, cardiovasculares, oculares e esqueléticas, e mutações do gene *NOTCH3* na doença degenerativa vascular adulta CADASIL (arteriopatia autossômica cerebral dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia), com uma tendência a início em idade precoce de eventos semelhantes a AVE, representam a importância da via de sinalização Notch no desenvolvimento embrionário e pós-natal, respectivamente.

A manipulação farmacológica da via de sinalização Notch pode representar um meio para tratar doenças humanas. Por exemplo, inibidores de gama secretase (GSIs) foramalvos de estudos clínicos para diversos distúrbios como doença de Alzheimer, hipertensão pulmonar e câncer. Na primeira, a gama secretase também é uma protease necessária para a produção da proteína β-amiloide no encéfalo. Alguns GSIs em desenvolvimento são não seletivos, enquanto outros poupam a via de sinalização Notch.

Fatores de transcrição

Os fatores de transcrição pertencem a uma grande classe de proteínas que regulam a expressão de muitos genes-alvo por meio de mecanismos de ativação ou repressão. Geralmente, um fator de transcrição liga-se a sequências específicas de nucleotídeos nas regiões promotoras ou potencializadoras de genes-alvo e regula a

taxa de transcrição de seus genes-alvo ao interagir com proteínas acessórias. Os fatores de transcrição podem ativar ou reprimir a transcrição do gene-alvo, dependendo da célula onde são expressos, do promotor específico, do contexto da cromatina e do estágio do desenvolvimento. Alguns fatores de transcrição não precisam se ligar ao DNA para regular a transcrição, mas podem se ligar a outros fatores de transcrição já ligados ao promotor no DNA, regulando assim a transcrição. Eles também podem se ligar e sequestrar outros fatores de transcrição de seus genes-alvo, reprimindo sua transcrição.

A superfamília de fatores de transcrição é composta de muitas classes de proteínas. Os fatores de transcrição **Forkhead** (FOX) incluem mais de 40 membros que desempenham vários papéis durante o desenvolvimento e nas doenças. Estas proteínas contêm um quadro forkhead de 80 a 100 aminoácidos (hélice alada) que se liga a sequências específicas de DNA. Outros exemplos desta família diversificada de proteínas incluem os fatores de transcrição HOX (homeobox), PAX e bHLH.

Proteínas *HOX*

Os genes *Hox* foram descobertos pela primeira vez na mosca da fruta, *Drosophila melanogaster*. As mutações nestes genes do complexo homeótico (HOM-C) provocam fenótipos dramáticos (transformação homeótica), como o gene *Antennapedia* onde pernas brotam na cabeça, em vez de nas antenas. A ordem dos genes *Hox* ao longo do eixo anteroposterior é fielmente reproduzida em sua organização no nível do cromossomo. A ordem dos genes *HOX* ao longo do eixo anteroposterior e sua localização cromossômica também estão conservadas em seres humanos. Foi demonstrado que defeitos em *HOXA1* prejudicam o desenvolvimento do sistema nervoso humano e mutações em *HOXA13* e *HOXD13* resultam em malformaçõesde membros (Capítulo 16).

Todos os genes HOX contêm uma sequência de 180 pares de bases, o homeobox, que codifica um homeodomínio de 60 aminoácidos composto por três α-hélices. A terceira hélice (de reconhecimento) liga-se a sítios de DNA que contenham um ou mais motivos de ligação a tetranucleotídeos TAAT ou ATTA nos promotores dos genes-alvos. O homeodomínio é a região mais conservada da proteína e é altamente conservada ao longo da evolução, enquanto outras regiões da proteína não são tão bem conservadas. As mutações da região de ligação ao DNA do gene homeobox *NKX2-5 estão* associadas a defeitos do septo atrial cardíaco e mutações em *ARX estão* associadas a malformação do sistema nervoso central, a síndrome da lissencefalia (Cap. 17).

Genes *PAX*

Todos os genes *PAX* contêm motivos de ligação a DNA bipartidos conservados, chamados de domínio Pax (ou pareados), e a maioria dos membros da família PAX também contêm um homeodomínio. As proteínas PAX podem ativar e reprimir a transcrição dos genes-alvo. Foi demonstrado que o ortólogo de *Pax6* de *D. melanogaster*, *eyeless*, é essencial para o desenvolvimento do olho, porque as moscas mutantes homozigotas não têm olhos. Em experimentos de ganho de função, a expressão ectópica de *eyeless* provocou a formação de olhos adicionais. Na mosca de frutas, *eyeless* claramente é um regulador-chave do desenvolvimento ocular.

Eyeless compartilha um alto grau de conservaçãode sequência com seu ortólogo humano *PAX6*. *PAX6* mutante está associado a malformações oculares como aniridia (ausência da íris) e anomalia de Peter. Em doenças oculares humanas, o nível de expressão de *PAX6* parece ser crucial, pois pacientes com apenas uma cópia funcional (haploinsuficiência) apresentam defeitos oculares e pacientes sem função de *PAX6* são anoftálmicos (Capítulo 18). Esse conceito de haploinsuficiência é um tema recorrente em muitos fatores de transcrição e malformações humanas correspondentes.

PAX3 e PAX7 codificam o homeodomínio e domínio de ligação ao DNA. O câncer infantil humano rabdomiossarcoma alveolar resulta de uma translocação que causa a formação de uma proteína quimérica onde PAX3 ou PAX7 (incluindo os dois domínios de DNA) é fundida aos domínios ativadores fortes do fator de transcrição da família Forkhead FOXO1A. A síndrome de Waardenburg tipo I, doença humana autossômica dominante, resulta de mutações no gene *PAX3*. Pacientes com esta síndrome apresentam déficits auditivos, defeitos oculares (distopia *canthorum*) e anormalidades da pigmentação descritas como um topete branco.

Fatores de Transcrição Hélice-Alça-Hélice Básicos

Os genes hélice-alça-hélice básicos (bHLH) produzem uma classe de fatores de transcrição que determinam o destino celular e regulam a diferenciação em muitos tecidos diferentes durante o desenvolvimento. Em nível

molecular, as proteínas bHLH contêm uma região básica de ligação ao DNA (carregada positivamente) que é seguida por duas α-hélices separadas por uma alça. As α-hélices apresentam um lado hidrofílico e um hidrofóbico (anfipáticas). O lado hidrofóbico da hélice corresponde a um motivo para interações proteína-proteína entre diferentes membros da família bHLH. Esse domínio é a região mais conservada das proteínas bHLH entre diferentes espécies. As proteínas bHLH geralmente se ligam a outras bHLHs (heterodimerização) para regular a transcrição. Estes heterodímeros são compostos por proteínas bHLH específicas para os tecidos ligadas a proteínas bHLH expressas de modo ubíquo.

O poderoso efeito pró-diferenciação dos genes bHLH pode ser reprimido por vários mecanismos. Por exemplo, proteínas inibidoras de diferenciação (Id) são proteínas HLH que não possuem o motivo básico de ligação ao DNA. Quando proteínas Id sofrem heterodimerização com proteínas bHLH específicas, elas impedem a ligação das proteínas bHLH nas sequências promotoras de seus genes- alvo, chamadas E-boxes. Os fatores de crescimento, que tendem a inibir a diferenciação, aumentam o nível de proteínas Id,que sequestram proteínas bHLH de seus promotores-alvo. Os fatores de crescimento também podem estimular a fosforilação do domínio de ligação ao DNA das proteínas bHLH, o que inibe sua capacidade de ligação ao DNA.

A expressão dos genes bHLH é crucial para o desenvolvimento dos tecidos como músculo (miogenina *[MIOD]*) e neurônios (neurogenina *[NEUROD]*) em seres humanos (Capítulo 15). Foi demonstrado que a expressão de *MIOD* é suficiente para transdiferenciar várias linhagens celulares em células musculares, demonstrando que este é um regulador-chave da diferenciação muscular. Estudos em camundongos nocaute confirmam que *MioD* e outro gene bHLH, *Myf5,* foram cruciais para a diferenciação de células precursoras em células musculares primitivas (mioblastos). A diferenciação desses mioblastos em células muscular es totalmente diferenciadas é controlada pela miogenina.

Mash1 (*ASCL1* em seres humanos) e *Neurogenin1* (*NEUROD3* em seres humanos) são genes pró-neurais que regulam a formação de neuroblastos a partir do neuroepitélio (Capítulo 17). Modelos murinos demonstraram que estes genes são cruciais para a especificação de diferentes sub populações de precursores no sistema nervoso central em desenvolvimento. Por exemplo, camundongos nocaute para *Mash1* apresentaram defeitos no desenvolvimento do prosencéfalo, enquanto camundongos nocaute para *Neurogenin1* apresentavam defeitos nos gânglios sensoriais cranianos e nos neurônios do corno ventral da medula espinhal. A especificação desses neuroblastos é regulada por outros genes pró-neurais conhecidos como *NeuroD* e *Math5* (*ATOH7* em seres humanos). A diferenciação muscular e neuronal (Capítulos 15 e 17) é controlada por uma cascata de genes bHLH que funcionam nos estágios iniciais e tardios de diferenciação celular. As duas vias de diferenciação são inibidas pela sinalizaçãoda via Notch.

Epigenética

A compreensão do papel das modificações epigenéticas na regulação do desenvolvimento embrionário aumentou muito nos últimos anos. A **epigenética** é diferente da genética pelo fato de que representa o estudo de alterações hereditárias na função de genes que não podem ser explicadas por alterações subjacentes na sequência de DNA. Essa definição clássica de epigenética foi expandida para incluir o estudo de modificações, como acetilação e fosforilação de histonas, onde, embora a expressão do gene seja afetada, as modificações não são necessariamente herdadas.

Quatro mecanismos importantes de regulação epigenética são a acetilação de histona, a metilação de histona, a metilação de DNA e os RNAmis. Essas marcas epigenéticas *(código epigenético) são* reguladas por classes de enzimas que reconhecem as marcas epigenéticas *(leitores)*, adicionam marcadores epigenéticos ao DNA ou histonas *(escritores)* ou removem as marcas epigenéticas *(apagadores)*. Exemplos de reguladores epigenéticos são discutidos subsequentemente e mostrados na Tabela 21-2.

Tabela 21-2

Proteínas Essenciais para a Regulação e a Interpretação das Marcas Epigenéticas

MODIFICAÇÃO EPIGENÉTICA	PROTEÍNA LEITORA	PROTEÍNA ESCRITORA	PROTEÍNA APAGADORA
Acetilação de histonas	Enzimas de remodelamento de cromatina: SMARCA4 (anteriormente BRG1)	Histonas acetiltransferases (HATs): proteína de ligação E1A, 300 KD (EP300)	Histonas desacetilases (HDACs): HDAC1
Metilação de histonas	Complexo repressor Polycomb: CBX2	Histonas metilases (HMTs): EZH2	Histonas desmetilases: JARID1C
Metilação de DNA	MECP2	DNA metilases: DNMT1	Membros da família do oncogene Tet: metilcitosina dioxigenases (TET1)

Os distúrbios do remodelamento da cromatina incluem as síndromes de Rett, Rubinstein-Taybi e α-talassemia/retardo mental ligado ao X e vários tipos de câncer. Em laboratório, **ChIPseq** (imunoprecipitação de cromatina associada a sequenciamento de DNA) e **RNAseq** (sequenciamento de RNA) são métodos precisos e de alto rendimento para identificar genes-alvo específicos de fatores de transcrição por todo o genoma e para avaliar padrões de expressão gênica alterados durante estágios de desenvolvimento ou em doenças como o câncer.

Histonas

Histonas são as proteínas nucleares de carga positiva ao redor das quais o DNA genômico fica enrolado em unidades de aproximadamente 140 pares de bases formando um aglomerado compacto em estruturas conhecidas como *nucleossomas* no interior do núcleo. Octâmeros de histonas consistem em subunidades de histonas 2A, 2B, 3 e 4 subunidades. A modificação destas proteínas constitui uma via comum por meio da qual os fatores de transcrição regulam a atividade de seus promotores-alvo. Exemplos de modificações de histonas incluem fosforilação, ubiquitinação, sumoilação, acetilação e metilação. As últimas duas modificações são discutidas com mais profundidade nas próximas seções.

Acetilação de Histonas

DNA é ligado de modo menos firme a histonas acetiladas, permitindo um acesso mais aberto dos fatores de transcrição e outras proteínas aos promotores de seus genes- alvo. O estado de acetilação de histonas é controlado por genes como histonas acetiltransferases (HATs), que adicionam grupos acetilas (escritores) e histonas desacetilases (HDACs), que removem os grupos acetilas (apagadores).

Os fatores de transcrição podem modificar a acetilação de histonas recrutando histonas acetiltransferases ou recrutando histonas desacetilases (Fig. 21-10). As proteínas leitoras que se ligam às histonas acetiladas, como a enzima de remodelamento de cromatina SMARCA4 (anteriormente BRG1), contêm uma estrutura proteica chamada de *bromodomínio*. A fosforilação das histonas também provoca um afrouxamento da estrutura de cromatina e ativação da transcrição gênica.

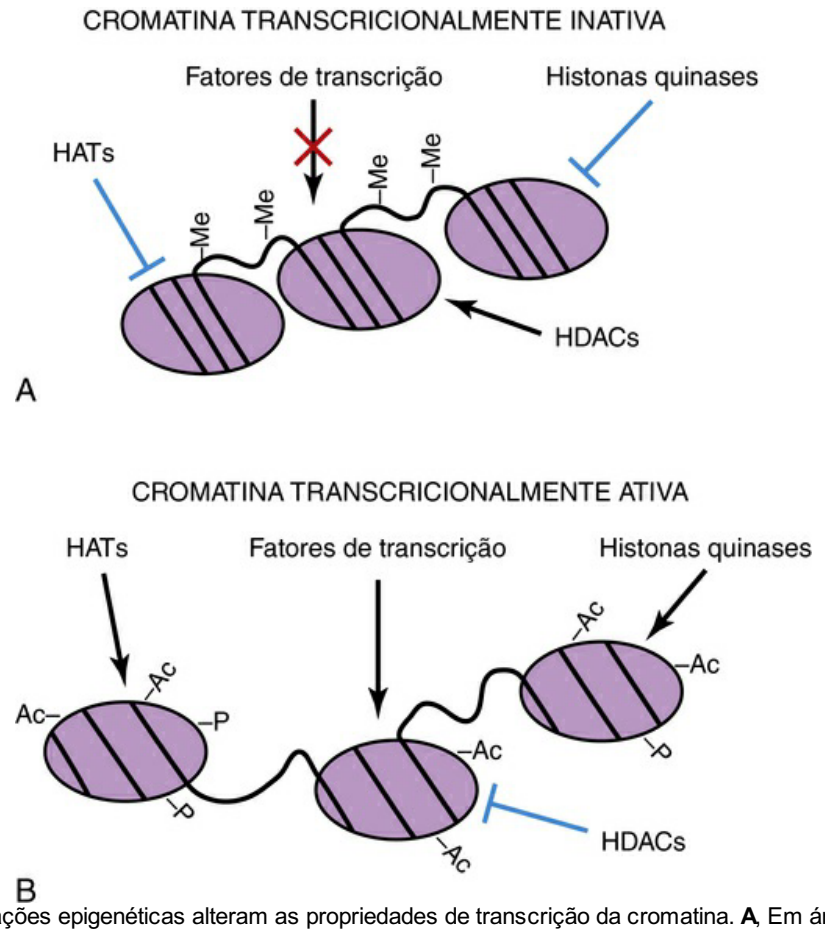


FIGURA 21-10 Modificações epigenéticas alteram as propriedades de transcrição da cromatina. **A**, Em áreas de cromatina transcricionalmente inativa, o DNA está ligado firmemente a núcleos de histonas. As histonas não estão acetiladas ou fosforiladas. As histonas desacetilases *(HDACs) estão* ativas, enquanto as histonas acetiltransferases *(HATs)* e histonas quinases estão inativas. O DNA é altamente metilado *(-Me).* **B**, Em áreas de cromatina transcricionalmente ativa, o DNA não apresenta uma ligação tão firme aos núcleos de histonas e o DNA não é metilado. As proteínas de histona são acetiladas *(-Ac) e* fosforiladas *(-P).* HDACs estão inativas, enquanto HATs e histonas quinases estão ativas.

Metilação de Histonas

Histonas metiltransferases (HMTs), que são as enzimas escritoras, catalisam a adição de um grupo metila a resíduos de lisina nas caudas de histonas. Esta modificação é removida pelas histonas desmetilases (HDMs), que são enzimas apagadoras. Em contraste com a acetilação de histonas, a metilação de histonas pode resultar na adição de um, dois ou três grupos metilas a um resíduo de lisina individual e à ativação ou repressão da expressão gênica, dependendo do resíduo de lisina particular que é modificado. Por exemplo, a trimetilação da lisina 9 na histona 3 (H3K9me3) está associada a repressão de promotores, enquanto a trimetilação da lisina 4 na histona 3 (H3K4me3) está associada a promotores ativos.

O estado de metilação de histonas é lido por muitas classes de proteínas diferentes. Mutações de leitores, escritores e apagadores da modificação de histonas podem provocar doenças como distúrbios do neurodesenvolvimento e câncer.

Metilação do DNA

Em contraste com o mecanismo dinâmico de modificações da histona, a metilação de DNA é usada para repressão dos genes a longo prazo. Resíduos de citosina são metilados rapidamente em dinucleotídeos GC após a implantação do embrião pelas DNA metiltransferases (enzimas escritoras). Durante o desenvolvimento embrionário, genes de pluripotência, que são expressos nas células-tronco embrionárias, são reprimidos na medida em que as células se diferenciam. A repressão é mantida pela metilação desses *loci* em células diferenciadas. Esse estado de metilação é apagado nas células germinativas primordiais para permitir a reexpressão dos genes de pluripotência. A metilação de DNA também é usada pelo organismo para a repressão efetiva de genomas virais que são integrados no nosso próprio genoma. As marcas repressoras não são reajustadas em células germinativas primordiais e herdadas pela progênie.

No câncer, genes supressores de tumor frequentemente são inativados pela metilação de DNA, o que permite um crescimento celular descontrolado. Mutações de *MECP2*, que se liga ao DNA metilado (enzima leitora), resultam no distúrbio do desenvolvimento, síndrome de Rett. Vários agentes desmetiladores de DNA, como 5-azacitidina e decitabina, estão sendo usados clinicamente para tratar vários distúrbios, incluindo câncer. Esses medicamentos, juntamente com inibidores de HDAC, como ácido valproico, são exemplos de terapias epigenéticas.

MicroRNAs

MicroRNAs (RNAmi ou miRs) são RNAs não codificadores de 22-nucleotídeos (curtos) e altamente conservados, que agem após a transcrição para silenciar o RNA. A biogênese de RNAmis é complexa e representa um processo altamente regulado. Após a exportação para o citoplasma, pré-RNAmis requerem uma ribonuclease conhecida como Dicer para que sejam processados até duplex os de RNAmi maduros. Uma fita de RNAmi é incluída no complexo silenciador induzido por RNA (RISC).

Os RNAmis são dirigidos para mais de metade dos genes expressos durante o desenvolvimento e cada RNAmi é voltado especificamente para centenas de genes. Embora não sejam considerados como um meio epigenético clássico de modificação da expressão gênica, como a metilação do DNA e as modificações de histonas, RNAmis também modificam a expressão gênica sem mudar a sequência do DNA. Os RNAmis dobram-se sobre si mesmos para formar grampos curtos, que podem ser diferenciados das moléculas de RNA de dupla-fita.

Muitas doenças associadas à desregulação de RNAmi, incluindo síndromes do desenvolvimento e câncer, estão incluídas na base de dados online *miR2Disease*. Os RNAmis específicos associados ao câncer são chamados de *oncomirs*. Mutações da linhagem germinativa de *DICER1* são associadas a uma síndrome de predisposição familiar a tumores, que inclui vários cânceres raros como blastoma pleuropulmonar, nefroma cístico e meduloepitelioma.

A determinação do perfil de RNAmi está sendo desenvolvida como um tipo de biomarcador prognóstico para evoluções de doença. A biotecnologia adotou o poder do RNA de interferência para diminuir a expressão de RNAs específicos e esses métodos estão sendo introduzidos na clínica como forma de terapia por RNAmis.

Células-tronco: diferenciação *versus* pluripotência

As células-tronco (Fig. 21-11) têm a propriedade de autorrenovação por meio de divisões celulares simétricas (verticais) ou assimétricas (horizontais). Em condições específicas no embrião e no adulto, estas células totipotentes ou pluripotentes podem originar todos os tipos celulares diferenciados do organismo. Vários tipos de populações de células-tronco foram caracterizadas: células-tronco embrionárias (ESCs, na sigla em inglês), células-tronco adultas e células-tronco tumorais. As ESCs, derivadas da massa celular interna da blástula, são **pluripotentes** e podem originar todos os tipos de células diferenciadas do ectoderma, endoderma e mesoderma (camadas germinativas primárias), mas não contribuem para a formação dos tecidos extraembrionários. ESCs expressam vários fatores de transcrição, como SOX2 e OCT4, que reprimem a diferenciação.

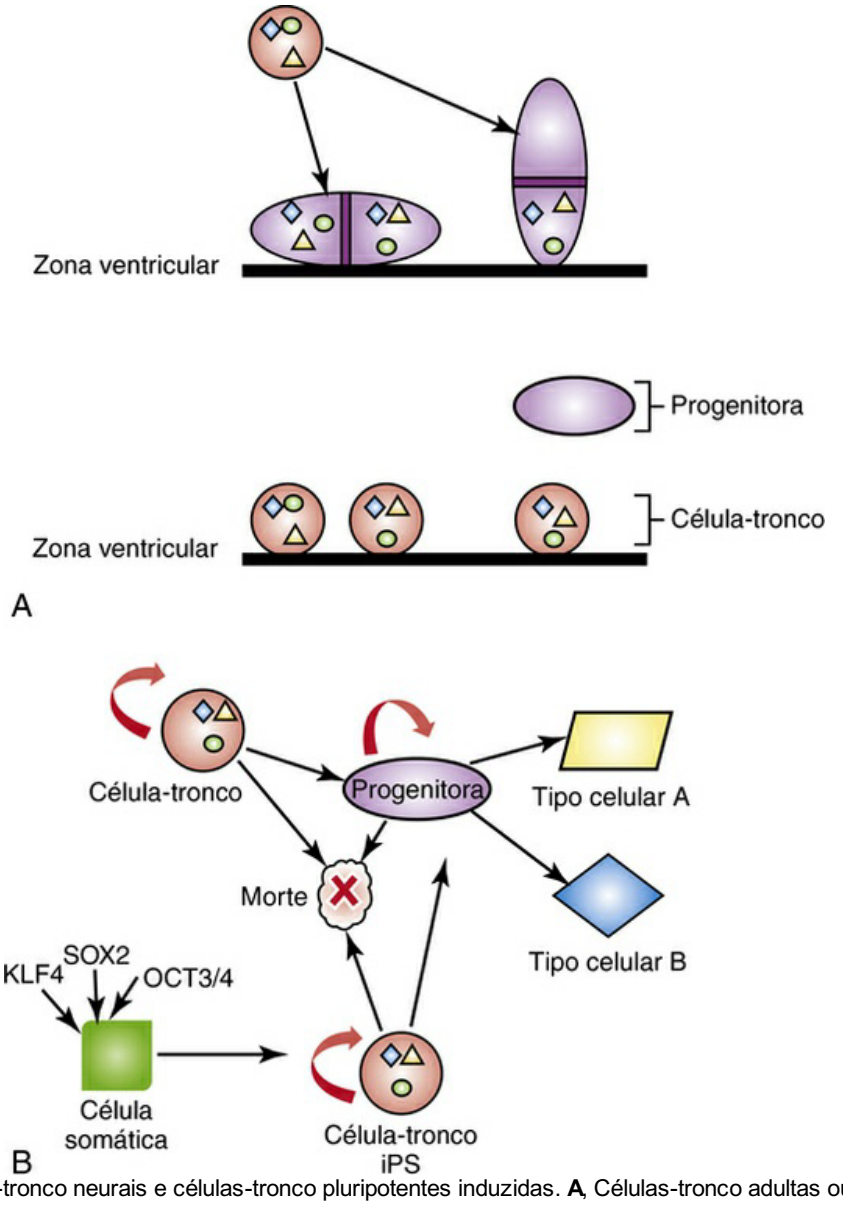


FIGURA 21-11 Células-tronco neurais e células-tronco pluripotentes induzidas. **A**, Células-tronco adultas ou embrionárias podem sofrer divisão simétrica, originando duas células-tronco filhas equivalentes (divisão celular vertical; o plano da mitose é perpendicular à superfície ventricular), ou assimétrica, originando uma célula-tronco filha e uma célula progenitora do sistema nervoso (divisão celular horizontal; o plano da mitose é paralelo à superfície ventricular). Neste exemplo, a célula progenitora não retém os fatores nucleares ou citoplasmáticos (formas geométricas coloridas) que permanecem na célula-tronco; contudo, a célula progenitora expressa novas proteínas (p. ex., receptores tirosina quinase) em sua membrana plasmática. **B**, Células-tronco e células-tronco pluripotentes induzidas *(iPS)* têm a capacidade de autorrenovação,morte celular e transformação em progenitoras. Células progenitoras têm uma capacidade mais limitada de autorrenovação, mas também podem se diferenciar em vários tipos celulares ou sofrer morte celular. Células somáticas adultas diferenciadas, como fibroblastos cutâneos, podem ser reprogramadas em iPS com introdução dos fatores de transcrição-chave SOX2, OCT3/4 (atualmente chamado de POU5F1) ou KLF4.

As células-tronco adultas são encontradas em relativa abundância nos tecidos e órgãos diferenciados que sofrem regeneração rápida, como a medula óssea, folículos pilosos e o epitélio da mucosa intestinal. Contudo, existem "ninhos" de células-tronco adultas em muitos outros tecidos, incluindo aqueles que antigamente eram considerados não regenerativos, como o sistema nervoso central e a retina. Essas populações de células-tronco são pequenas e ficam localizadas na zona subventricular e nas margens ciliares, respectivamente. As células-tronco hematopoiéticas derivadas da medula óssea, sangue periférico e do cordão umbilical são fontes usadas rotineiramente para tratamento de imunodeficiências primárias e vários distúrbios metabólicos hereditários e como estratégia de recuperação após tratamentos mieloablativos para o câncer.

As células-tronco tumorais (CSCs) estão sendo intensamente estudadas desde que ficou evidente por meio de estudo das leucemias e de tumores sólidos (p. ex., câncer colorretal, gliomas malignos) que uma pequena população dessas células, identificadas por vários marcadores de superfície celular (p. ex., CD133 em tumores sólidos), geralmente são resistentes aos tratamentos para câncer como radiação ou quimioterapia. Os investigadores estão focalizando seus esforços na erradicação da população de CSC, além das terapias- padrão para produzir maiores taxas de cura.

O poder das células-tronco poderia ser utilizado para reparo de distúrbios degenerativos como a doença de Parkinson e tecidos gravemente lesados por isquemia (AVE) e trauma (lesão de medula espinhal). Uma vez que os pesquisadores estão limitados pelas fontes disponíveis de células-tronco derivadas de embriões ou adultos, houve um interesse tremendo na desdiferenciação de células somáticas adultas (p. ex., células epiteliais, fibroblastos) para induzir células-tronco pluripotentes (iPS). Os estudos identificaram vários fatores de transcrição-chave centrais (Fig. 21-11 *B*), como *OCT4*, *SOX2*, *KLF4* e *NANOG*, que podem reprogramar células diferenciadas em células pluripotentes. Outros estudos demonstraram o potencial de **transdiferenciação** de fibroblastos em neurônios e cardiomiócitos *in situ*, usando combinações de fatores de transcrição tecido-específicos. Essas células iPS podem ser manipuladas usando métodos não virais para transferência gênica e têm o potencial de tratar a maioria das doenças humanas nas quais a regeneração celular possa restaurar a estrutura e a função.

Resumo das vias de sinalização comumente usadas durante o desenvolvimento

- Existem diferenças acentuadas entre as diversas vias de sinalização, mas elas compartilham muitas características comuns: ligantes, receptores e correceptores ligados a membrana, domínio de sinalização, adaptadores e moléculas efetoras intracelulares.
- As vias de sinalização são incorporadas em vários momentos durante o desenvolvimento para renovação das células-tronco, proliferação, migração, apoptose e diferenciação celular.
- As vias apresentam configurações-padrão que resultam na geração ou manutenção do destino de uma célula em vez de outro.
- Muitos genes e vias de sinalização são altamente conservados ao longo da evolução. Ortólogos de genes críticos para o desenvolvimento de invertebrados (o nematodeo *Caenorhabditis elegans* e a mosca da fruta *D. melanogaster*) são encontrados em vertebrados, incluindo o peixe-zebra, camundongos e seres humanos, muitas vezes como membros de famílias multigênicas.
- O conhecimento da função gênica foi adquirido pela genética reversa usando sistemas de modelo com abordagens transgênicas de perda de função ou ganho de função e por genética progressiva, começando com a descrição de fenótipos anormais originados espontaneamente em camundongos e seres humanos e a identificação subsequente do gene mutante.
- Há evidência de comunicação cruzada entre as vias. A comunicação entre várias vias de sinalização facilita nossa compreensão das vastas consequências de mutações de um único gene que pode resultar em síndromes de malformação que afetam o desenvolvimento de múltiplos sistemas ou em cânceres.

Bibliografia e leitura sugerida

Alvarez-Buylla, A., Ihrie, R. A. Sonic hedgehog signaling in the postnatal brain. *Semin Cell Dev Biol*. 2014; 33:105.

Amakye, D., Jagani, Z., Dorsch, M. Unraveling the therapeutic potential of the Hedgehog pathway in cancer. *Nat Med*. 2013; 19:1410.

Andersson, E. R., Lendahl, U. Therapeutic modulation of Notch signalling—are we there yet? *Nat Rev Drug Discov*. 2014; 13:357.

Aster, J. C. In brief: notch signalling in health and disease. *J Pathol*. 2014; 232:1.

Bahubeshi, A., Tischkowitz, M., Foulkes, W. D. miRNA processing and human cancer: DICER1 cuts the mustard. *Sci Transl Med*. 2011; 3:111ps46.

Beets, K., Huylebroeck, D., Moya, I. M., et al. Robustness in angiogenesis: notch and BMP shaping waves. *Trends Genet*. 2013; 29:140.

Benoit, Y. D., Guezguez, B., Boyd, A. L., et al. Molecular pathways: epigenetic modulation of wnt/glycogen synthase kinase-3 signaling to target human cancer stem cells. *Clin Cancer Res*. 2014; 20:5372.

Berdasco, M., Esteller, M. Genetic syndromes caused by mutations in epigenetic genes. *Hum Genet*. 2013; 132:359.

Berindan-Neagoe, I., Monroig Pdel, C., Pasculli, B., et al. MicroRNAome genome: a treasure for cancer diagnosis and therapy. *CA Cancer J Clin*. 2014; 64:311.

Blake, J. A., Ziman, M. R. Pax genes: regulators of lineage specification and progenitor cell maintenance. *Development*. 2014; 141:737.

Castro, D. S., Guillemot, F. Old and new functions of proneural factors revealed by the genome-wide characterization of their transcriptional targets. *Cell Cycle*. 2011; 10:4026.

Das, B. C., Thapa, P., Karki, R., et al. Retinoic acid signaling pathways in development and diseases. *Bioorg Med Chem*. 2014; 22:673.

De Robertis, E. M. Spemann's organizer and the self-regulation of embryonic fields. *Mech Dev*. 2009; 126:925.

Dekanty, A., Milán, M. The interplay between morphogens and tissue growth. *EMBO Rep*. 2011; 12:1003.

Dhanak, D., Jackson, P. Development and classes of epigenetic drugs for cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014; 455:58.

Gaarenstroom, T., Hill, C. S. TGF-β signaling to chromatin: how Smads regulate transcription during self-renewal and differentiation. *Semin Cell Dev Biol*. 2014; 32:107.

Giannotta, M., Trani, M., Dejana, E. VE-cadherin and endothelial adherens junctions: active guardians of vascular integrity. *Dev Cell*. 2013; 26:441.

Goldman, D. Regeneration, morphogenesis and self-organization. *Development*. 2014; 141:2745.

Guillot, C., Lecuit, T. Mechanics of epithelial tissue homeostasis and morphogenesis. *Science*. 2013; 340:1185.

Gutierrez-Mazariegos, J., Theodosiou, M., Campo-Paysaa, F., et al. Vitamin A: a multifunctional tool for development. *Semin Cell Dev Biol*. 2011; 22:603.

Hendriks, W. J., Pulido, R. Protein tyrosine phosphatase variants in human hereditary disorders and disease susceptibilities. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1832:1673.

Hori, K., Sen, A., Artavanis-Tsakonas, S. Notch signaling at a glance. *J Cell Sci*. 2013; 126(Pt 10I):2135.

Imayoshi, I., Kageyama, R. bHLH factors in self-renewal, multipotency, and fate choice of neural progenitor cells. *Neuron*. 2014; 82:9.

Inoue, H., Nagata, N., Kurokawa, H., et al. iPS cells: a game changer for future medicine. *EMBO J*. 2014; 33:409.

Izzi, L., Lévesque, M., Morin, S., et al. Boc and Gas1 each form distinct Shh receptor complexes with Ptch1 and are required for Shh-mediated cell proliferation. *Dev Cell*. 2011; 20:788.

Jiang, Q., Wang, Y., Hao, Y., et al. miR2Disease: a manually curated database for microRNA deregulation in human disease. *Nucleic Acids Res*. 2009; 37:D98.

Kieran, M. W. Targeted treatment for sonic hedgehog-dependent medulloblastoma. *Neuro-Oncol*. 2014; 16:1037.

Kim, W., Kim, M., Jho, E. H. Wnt/β-catenin signalling: from plasma membrane to nucleus. *Biochem J*. 2013; 450:9.

Lam, E. W., Brosens, J. J., Gomes, A. R., et al. Forkhead box proteins: tuning forks for transcriptional harmony. *Nat Rev Cancer*. 2013; 13:482.

Lamouille, S., Xu, J., Derynck, R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014; 15:178.

Le Dréau, G., Martí, E. The multiple activities of BMPs during spinal cord development. *Cell Mol Life Sci*. 2013; 70:4293.

Li, C. G., Eccles, M. R. PAX genes in cancer; friends or foes? *Front Genet*. 2012; 3:6.

Lien, W. H., Fuchs, E. Wnt some lose some: transcriptional governance of stem cells by Wnt/β-catenin signaling. *Genes Dev*. 2014; 28:1517.

Lim, J., Thiery, J. P. Epithelial-mesenchymal transitions: insights from development. *Development*. 2012; 139:3471.

MacGrogan, D., Luxán, G., de la Pompa, J. L. Genetic and functional genomics approaches targeting the Notch pathway in cardiac development and congenital heart disease. *Brief Funct Genomics*. 2014; 13:15.

Mallo, M., Alonso, C. R. The regulation of Hox gene expression during animal development. *Development*. 2013; 140:3951.

Mallo, M., Wellik, D. M., Deschamps, J. Hox genes and regional patterning of the vertebrate body plan. *Dev Biol*. 2010; 344:7.

Manoranjan, B., Venugopal, C., McFarlane, N., et al. Medulloblastoma stem cells: where development and cancer cross pathways. *Pediatr Res*. 2012; 71(Pt 2):516.

Maze, I., Noh, K. M., Soshnev, A. A., et al. Every amino acid matters: essential contributions of histone variants to mammalian development and disease. *Nat Rev Genet*. 2014; 15:259.

Meijer, D. H., Kane, M. F., Mehta, S., et al. Separated at birth? The functional and molecular divergence of OLIG1 and OLIG2. *Nat Rev Neurosci*. 2012; 13:819.

O'Brien, P., Morin, P., Jr., Ouellette, R. J., et al. The Pax-5 gene: a pluripotent regulator of B-cell differentiation and cancer disease. *Cancer Res*. 2011; 71:7345.

Park, K. M., Gerecht, S. Harnessing developmental processes for vascular engineering and regeneration. *Development*. 2014; 141:2760.

Pignatti, E., Zeller, R., Zuniga, A. To BMP or not to BMP during vertebrate limb bud development. *Semin Cell Dev Biol*. 2014; 32:119.

Rhinn, M., Dollé, P. Retinoic acid signalling during development. *Development*. 2012; 139:843.

Ring, A., Kim, Y. M., Kahn, M. Wnt/catenin signaling in adult stem cell physiology and disease. *Stem Cell Rev*. 2014; 10:512.

Roussel, M. F., Robinson, G. W. Role of MYC in medulloblastoma. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 3, 2013. [pii: a014308].

Sánchez Alvarado, A., Yamanaka, S. Rethinking differentiation: stem cells, regeneration, and plasticity. *Cell*. 2014; 157:110.

Scadden, D. T. Nice neighborhood: emerging concepts of the stem cell niche. *Cell*. 2014; 157:41.

Schlessinger, J. Receptor tyrosine kinases: legacy of the first two decades. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 6, 2014. [pii: a008912].

Shah, N., Sukumar, S. The Hox genes and their roles in oncogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2010; 10:361.

Shearer, K. D., Stoney, P. N., Morgan, P. J., et al. A vitamin for the brain. *Trends Neurosci*. 2012; 35:733.

Sotomayor, M., Gaudet, R., Corey, D. P. Sorting out a promiscuous superfamily: towards cadherin connectomics. *Trends Cell Biol*. 2014; 24:524.

Steffen, P. A., Ringrose, L. What are memories made of? How Polycomb and Trithorax proteins mediate epigenetic memory. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014; 15:340.

Tee, W. W., Reinberg, D. Chromatin features and the epigenetic regulation of pluripotency states in ESCs. *Development*. 2014; 141:2376.

Thompson, J. A., Ziman, M. Pax genes during neural development and their potential role in neuroregeneration. *Prog Neurobiol*. 2014; 95:334.

Torres-Padilla, M. E., Chambers, I. Transcription factor heterogeneity in pluripotent stem cells: a stochastic advantage. *Development*. 2014; 141:2173.

Verstraete, K., Savvides, S. N. Extracellular assembly and activation principles of oncogenic class III receptor tyrosine kinases. *Nat Rev Cancer*. 2012; 12:753.

Wilkinson, G., Dennis, D., Schuurmans, C. Proneural genes in neocortical development. *Neuroscience*. 2013; 253:256.

Willaredt, M. A., Tasouri, E., Tucker, K. L. Primary cilia and forebrain development. *Mech Dev*. 2013; 130:373.

Wu, M. Y., Hill, C. S. Tgf-beta superfamily signaling in embryonic development and homeostasis. *Dev Cell*. 2009; 16:329.

Yang, Y., Oliver, G. Development of the mammalian lymphatic vasculature. *J Clin Invest*. 2014; 124:888.

Zagozewski, J. L., Zhang, Q., Pinto, V. I., et al. The role of homeobox genes in retinal development and disease. *Dev Biol*. 2014; 393:195.

APÊNDICE

Discussão dos Problemas de Orientação Clínica

Capítulo 1

1. As características sexuais secundárias se desenvolvem, as funções reprodutivas começam e dimorfismo sexual se torna mais evidente durante a puberdade. Consequentemente, as mudanças na puberdade não são as mesmas em homens e mulheres. Nas meninas a idade da puberdade presumida ocorre após os 8 anos, como processo praticamente concluído aos 16 anos. Nos meninos a idade de puberdade presumida ocorre após os 9 anos, com o processo praticamente concluído aos 18 anos.
2. A **Embriologia** refere-se ao estudo do desenvolvimento embrionário; clinicamente, refere-se ao desenvolvimento embrionário e fetal e ao estudo do desenvolvimento pré-natal. A **teratologia** refere-se ao estudo do desenvolvimento embrionário e fetal anormais. É o ramo da embriologia preocupado com os defeitos congênitos e suas causas. Os estudos embriológicos e teratológicos são aplicáveis aos estudos clínicos porque indicam os períodos pré-natais vulneráveis do desenvolvimento.
3. Todos os termos referem-se a células sexuais femininas. Um **ovo** refere-se à célula de répteis e pássaros, a qual é provida de uma casca ou membrana de protecção. O termo **ovum** é impreciso, uma vez que tem sido utilizado para fases desde o oócito até o blastocisto em implantação. O termo **óvulo** é utilizado para o oócito de mamíferos (p. ex., animais vertebrados). Um **gameta** refere-se a qualquer célula germinativa, quer seja um oócito ou um espermatozoide. O termo **oócito** é o termo preferido internacionalmente para os seres humanos.

Capítulo 2

1. Mudanças numéricas nos cromossomos surgem principalmente a partir da **não disjunção** durante a divisão celular mitótica ou meiótica. A maioria das anomalias clinicamente importantes no número de cromossomos desenvolve-se durante a primeira divisão meiótica. A não separação é a falha da dissociação dos cromossomos de cromátides duplas durante a anáfase da divisão celular. Como resultado, ambos os cromossomos passam para a mesma célula-filha e resulta em trissomia. A **trissomia do 21** (síndrome de Down) é o distúrbio numérico cromossômico mais comum resultante em defeitos congênitos. Essa síndrome ocorre aproximadamente uma vez acada 700 nascimentos em mulheres de 30 a 34 anos de idade; no entanto, é mais comum em mulheres mais velhas.
2. Uma **mórula** com um conjunto extra de cromossomos em suas células é chamada de **embrião triploide**. Essa anormalidade cromossômica geralmente resulta da fecundação de um oócito por dois espermatozoides (**dispermia**). Um feto pode se desenvolver a partir de uma mórula triploide e nascer vivo; entretanto, isto não é comum. A maioria dos fetos triploides é abortada espontaneamente; se nascem vivos, os recém-nascidos triploides morrem em poucos dias (Cap. 20, Fig. 20-10).
3. O bloqueio das tubas uterinas resultante de uma infecção é uma das principais causas da infertilidade nas mulheres. Uma vez que a oclusão impede o oócito de ter contato com o esperma, a fecundação não pode ocorrer. A infertilidade em homens geralmente resulta de **defeitos na espermatogênese**. Os testículos que não desceram são uma das causas da **aspermatogênese** (falha da formação dos espermatozoides); no entanto, os testículos normalmente posicionados podem não produzir um número adequado de espermatozoides ativamente móveis.
4. O **mosaicismo** resulta da não separação dos cromossomos de cromátides duplas, mais frequentemente durante a clivagem precoce de um zigoto do quedurante a gametogênese. Como consequência, o embrião tem duas linhas de células com diferentes números de cromossomos. As pessoas que se desenvolvem a partir desses embriões cromossomicamente anormais são **mosaicos**. Aproximadamente 1% das pessoas com síndrome de Down são mosaicos. Elas têm características relativamente leves da síndrome e são mentalmente menos deficientes do que o habitual. O mosaicismo pode ser detectado antes do nascimento por estudos citogenéticos após uma **amniocentese** ou **amostragem das vilosidades coriônicas**.
5. **Pílulas anticoncepcionais pós-coito** (pílulas do dia seguinte) podem ser prescritas em casos de emergência

(p. ex., após abuso sexual). Os hormônios ovarianos (p. ex., estrogênio) tomados em grandes doses em até 72 horas após a relação sexual normalmente impedem a implantação de um blastocisto, provavelmente alterando a motilidade tubária, interferindo com a função do corpo lúteo ou causando alterações anormais no endométrio. *Esses hormônios impedem a implantação, não a fecundação*; consequentemente, não devem ser chamadas de pílulas anticoncepcionais. A concepção ocorre, mas o blastocisto não se implanta. Seria mais apropriado chamar os comprimidos de "pílulas contraimplantação". Uma vez que o termo **aborto** refere-se a interrupção prematura de uma gestação, ele poderia ser aplicado a esta interrupção precoce da gestação pela prevenção da implantação do blastocisto.

6. Muitos embriões em estágios iniciais são espontaneamente abortados; a taxa global de aborto precoce espontâneo é de aproximadamente 45%. A causa comum de aborto espontâneo precoce é a presença de **anomalias cromossômicas**, tais como as resultantes da não separação, a falha na separação de um ou mais pares de cromossomos.
7. Estima-se que entre 12 e 25% dos casais na América do Norte sejam inférteis. De um terço até a metade desses casos, a causa é a infertilidade masculina. A **infertilidade masculina** pode resultar de distúrbios endócrinos, espermatogênese anormal ou o bloqueio de um ducto genital. Primeiro, o sêmen deve ser avaliado (**espermograma**). O número total, a motilidadee as características morfológicas dos espermatozoides no ejaculado são avaliados em casos de infertilidade masculina. Um homem com menos do que 10 milhões de espermatozoides por mililitro de sêmen é provavelmente estéril, especialmente quando a amostra de sêmen contém espermatozoides imóveis e morfologicamente anormais.

Capítulo 3

1. Sim, uma radiografia torácica pode ser feita, pois o útero e os ovários da paciente não estariam diretamente sob o feixe de raios x. A única radiação que os ovários iriam receber seria uma quantidade insignificante de dispersão. Além disso, esta pequena quantidade de radiação seria altamente improvável de danificar os produtos da concepção caso a paciente estivesse grávida.
2. A implantação é regulada por um delicado equilíbrio entre estrogênio e progesterona. As grandes doses de estrogênio iriam perturbar esse equilíbrio. A progesterona faz com que o endométrio cresça mais espesso e mais vascularizado para que o blastocisto possa incorporar-se e ser nutrido adequadamente. Quandoa mídia se referem à "pílula do aborto", geralmente estão se referindo a RU486 (mifepristona). Esse fármaco interfere na implantação do blastocisto, bloqueando a produção de progesterona pelo corpo lúteo. A gestação pode ser detectada no fina lda segunda semana após a fecundação usando testes de gravidez altamente sensíveis. A maioria dos testes depende da presença de um fator gestacional precoce no soro materno. A gravidez precoce também pode ser detectada por **ultrassonografia**.
3. Mais de 95% das gestações ectópicas estão na tuba uterina, e 60% delas são na ampola da tuba. A ultras**sonografia endovaginal** é geralmente utilizada para detectar as gestações tubárias ectópicas. O cirurgião provavelmente executará uma cirurgia laparoscópica para remover a tuba uterina contendo o concepto ectópico.
4. Não, a cirurgia não teria produzido o defeito no encéfalo. A exposição de um embrião durante a segunda semana de desenvolvimento ao trauma leve que pode estar associado à cirurgia abdominal não causaria um defeito congênito. Além disso, os anestésicos usados durante a cirurgia não induzem um defeito no encéfalo. A exposição materna a teratógenos durante as duas primeiras semanas de desenvolvimento não irá induzir defeitos congênitos, mas o concepto pode ser abortado espontaneamente.
5. As mulheres com mais de 40 anos de idade são mais suscetíveis de terem um bebê com um defeito congênito, como a síndrome de Down; no entanto, as mulheres com mais de 40 anos também podem ter filhos normais. O diagnóstico pré-natal (p. ex.,usando **biópsia das vilosidades coriônicas** ou amniocentese) dirá se o embrião possui anomalias cromossômicas graves (p. ex.,trissomia do 13) que causariam sua morte logo após o nascimento. O **exame ultrassonográfico do embrião** pode também ser realizado para a detecção de certas anomalias morfológicas (p. ex., defeitos dos membros e do sistema nervoso central). Na maioria dos casos, o embrião é normal e a gestação prossegue até o final.

Capítulo 4

1. Os hormônios em pílulas anticoncepcionais impedem a ovulação e o desenvolvimento da fase luteínica

(secretora) do ciclo menstrual. Anormalidades cromossômicas graves podem ter causado o aborto espontâneo. A incidência de defeitos congênitos nos abortos precoces é elevada em mulheres que engravidam logo após a interrupção do uso de pílulas anticoncepcionais. Observou-se um aumento acentuado da taxa de **poliploidia** (células que contêm três vezes ou mais o número haploide de cromossomos) em embriões expulsos durante abortos espontâneos quando a concepção ocorreu 2 meses após a interrupção da contracepção oral. *A poliploidia é fatal para os embriões em desenvolvimento*. Essa informação sugere que é aconselhável usar algum outro tipo de contracepção por um ou dois ciclos menstruais antes de tentar engravidar. No presente caso, o médico provavelmente disse à paciente que seu aborto foi um processo de seleção natural e que foi provavelmente a expulsão espontânea de um embrião que não poderia ter sobrevivido porque ele possivelmente tinha anomalias cromossômicas graves. Algumas mulheres engravidam um mês após a interrupção do uso de pílulas anticoncepcionais e dão à luz bebês normais.

2. Um **teste de radioimunoensaio** altamente sensível provavelmente indicaria que a mulher estava grávida. A presença de tecido embrionário e/ou coriônico nos restos endometriais seria um sinal absoluto de gravidez. Cinco dias após a data da menstruação esperada (cerca de 5 semanas após o último período menstrual normal), o embrião estaria na terceira semana do seu desenvolvimento. O embriãoteria aproximadamente 2 mm de diâmetro e poderia ser detectado com **técnicas de ultrassonografia transvaginal**.
3. O sistema nervoso central (encéfalo e medula espinal) começa a se desenvolver durante a terceira semana embrionária. A **meroencefalia**, na qual a maior parte do encéfalo e do crânio estão ausentes, pode ser resultado da ação de teratógenos ambientais durante a terceira semana de desenvolvimento. Esse grave defeito do encéfalo ocorre por causa da falha no desenvolvimento normal da parte cranial do tubo neural, a qual geralmente resulta de um não fechamento do neuroporo rostral.
4. Os **teratomas sacrococcígeos** surgem a partir de remanescentes da linha primitiva. Como as células da linha primitiva são pluripotentes (podem dar origem a mais de um órgão ou tecido), os tumores contêm diferentes tipos de tecido derivados de todas as três camadas germinativas. Há uma diferença clara na incidência desses tumores em relação ao gênero; eles são de 3 a 4 vezes mais frequentes em mulheres do que em homens.
5. A ultrassonografia endovaginal é uma técnica importante para avaliar a gestação durante a terceira semana, pois o concepto (embrião e as membranas) pode ser visualizado. Por ela é, portanto, possível determinar se o embrião se desenvolve normalmente. Um teste de gravidez negativo na terceira semana não descarta uma gestação ectópica, uma vez que gestações ectópicas produzem gonadotrofina coriônica humana em um ritmo mais lento do que as gestações intrauterinas. Esse hormônio é o elemento básico dos testes de gravidez.

Capítulo 5

1. A médica provavelmente iria dizer à paciente que seu embrião estava passando por uma fase crítica do seu desenvolvimento e que seria melhor para seu bebê que ela parasse de fumar. Ela provavelmente iria pedir-lhe para evitar tomar qualquer medicação sem prescrição médica durante a gestação. A médica também provavelmente iria dizer que já é conhecido que o consumo elevado de cigarros causa a **restrição de crescimento intrauterino e bebês com baixo peso**, e que a incidência de **prematuridade** aumenta com o número de cigarros fumados. A médica também recomendaria que ela não consumisse álcool durante a gestação, por causa de seus conhecidos efeitos teratogênicos (Cap. 20, Fig. 20-17).
2. Não se pode necessariamente prever como um fármaco vai afetar o embrião humano porque os embriões humanos e de animais podem diferir em suas respostas aos medicamentos; por exemplo, a **talidomida** é extremamente teratogênica para embriões humanos, mas tem um efeito muito pequeno em alguns animais experimentais, tais como ratos e camundongos. No entanto, os fármacos conhecidos por serem fortes **teratógenos** (agentes que podem produzir defeitos congênitos) em animais não devem ser utilizados durante a gestação humana, especialmente durante o período embrionário. As camadas germinativas se formam durante a gastrulação. Todos os tecidos e órgãos do embrião se desenvolvem a partir das três camadas germinativas: ectoderma, mesoderma e endoderma. A formação da linha primitiva e da notocorda é um evento importante durante a **morfogênese** (desenvolvimento do formato, tamanho e outras características de um órgão ou parte do corpo específica).

3. A informação sobr ea data de início de uma gestação pode não ser confiável, pois depende da paciente lembrar de um evento (última menstruação) que ocorreu de 2 a 3 meses antes. Além disso, ela pode ter tido um sangramento de escape na época do seu último período menstrual normal e pode ter pensado que era uma menstruação leve. A **ultrassonografia endovaginal** é confiável para estimar a data provável do início de uma gestação e a idade embrionária.
4. Tomar um comprimido para dormir pode não prejudicar o embrião, mas um médico deve ser consultado sobre qualquer medicação. Para causar defeitos graves nos membros, um fármaco teratogênico conhecido teria que agir durante o período crítico de desenvolvimento dos membros (24-36 dias após a fecundação). Os teratógenos interferem na diferenciação dos tecidos e dos órgãos, muitas vezes perturbando ou interrompendo o desenvolvimento do embrião.

Capítulo 6

1. Os médicos nem sempre podem contar com informações sobre o momento do último período menstrual normal fornecidas por suas pacientes, especialmente nos casos em que a determinação da data da fecundação é extremamente importante, por exemplo, em **gestações de alto risco** em que se poderia desejar induzir o trabalho de parto, assim que possível. Pode-se determinar com precisão razoável a data estimada para o parto ou data prevista do parto, utilizando a **ultrassonografia diagnóstica** para estimar o tamanho da cabeça do feto e do abdome. Normalmente, o trabalho seria induzido após 36 a 37 semanas, utilizando hormônios (p. ex., prostaglandinas e ocitocina), a menos que haja uma boa razão para fazê-lo mais cedo.
2. A biópsia de vilosidades coriônicas provavelmente seria realizada para o estudo dos cromossomos fetais. O distúrbio cromossômico mais comumente detectado em fetos de mulheres acima de 40 anos de idade é a trissomia do 21 (síndrome de Down). Se os cromossomos do feto eram normais, mas suspeitava-se de defeitos congênitos do encéfalo ou dos membros, a **ultrassonografia** provavelmente seria realizada. Esses métodos permitem procurar **anormalidades morfológicas** durante a análise de todo o feto. O sexo do feto poderia ser determinado por meio do exame dos cromossomos sexuais em células obtidas por biópsia das vilosidades coriônicas. A partir da décima semana, o radiologista obstétrico pode determinar o sexo fetal por ultrassonografia.
3. Existe um perigo considerável quando fármacos não controlados (vendidos sem receita em farmácias), tais como aspirina e medicamentos para tosse, são consumidos em excesso ou de forma indiscriminada por mulheres grávidas. As **crises de abstinência** foram relatadas em crianças nascidas de mães que consomem grandes quantidades de álcool. A **síndrome alcoólica fetal** está presente em alguns desses recém-nascidos (Cap. 20, Fig. 20-17). O médico provavelmente iria dizer à paciente para não tomar quaisquer medicamentos que não sejam prescritos. Os fármacos que são mais prejudiciais para o feto estão sob controlelegal e são administrados com muito cuidado.
4. Muitos fatores (fetais, maternos e ambientais) podem reduzir a taxa de crescimento fetal (retardo do crescimento intrauterino). Exemplos de tais fatores são as infecções intrauterinas, as gestações múltiplas e as anormalidades cromossômicas. O tabagismo, a dependência de narcóticos e o consumo de grandes quantidades de álcool também são causas bem conhecidas para o retardo do crescimento intrauterino. A mãe que se preocupa com o crescimento e bem-estar geral de seu feto deve consultar o médico com frequência, ingerir uma dieta de boa qualidade e não usar drogas ilícitas, fumo ou bebida alcoólica.
5. ***A amniocentese é relativamente isenta de riscos.*** A possibilidade de induzir um aborto é estimada como sendo de aproximadamente 0,5%. A biópsia da vilosidade coriônica também pode ser utilizada para a obtenção de células para o estudo cromossômico. Na punção percutânea de *sangue do cordão umbilical*, uma agulha é inserida na veia umbilical com uma orientação ultrassonográfica. Os estudos cromossômicos e hormonais podem ser realizados com o sangue obtido.
6. **Os defeitos do tubo neural** são indicados pelos *altos níveis de alfafetoproteína*. Os estudos de diagnóstico seriam feitos pelo acompanhamento dos níveis de alfafetoproteína. Mais estudos poderiam ser realizados utilizando a ultrassonografia. *Níveis baixos de alfafetoproteína podem indicar a síndrome de Down*. O estudo dos cromossomos também pode ser realizado para verificar o complemento cromossômico das células fetais.

Capítulo 7

1. **Polidrâmnio** é o acúmulo de uma quantidade excessiva de líquido amniótico no saco amniótico. Quando ocorre ao longo de alguns dias, existe um elevado risco associado de graves malformações congênitas fetais, especialmente do sistema nervoso central (p. ex., **meroencefalia** e **espinha bífida cística**). Os fetos com graves defeitos encefálicos não ingerem quantidades habituais de líquido amniótico; assim, a quantidade de líquido aumenta. A atresia (bloqueio) do esôfago é quase sempre acompanhada de polidrâmnio, uma vez que o feto não consegue engolir e absorver o líquido amniótico. A gemelaridade é também uma causa que predispõe a polidrâmnio.
2. Existe uma tendência para a gemelaridade em algumas famílias. Parece improvável que haja um fator genético em gêmeos monozigóticos, mas uma disposição para gêmeos dizigóticos é determinada geneticamente. A frequência de gemelaridade dizigótica aumenta acentuadamente com a idade materna acima de 35 anos e depois diminui; no entanto, a frequência de gêmeos monozigóticos é afetada muito pouco pela idade da mãe. A determinação da zigosidade gemelar geralmente pode ser feita pelo exame da placenta e das membranas fetais. Pode-se tardiamente determinar zigosidade procurando semelhanças e diferenças geneticamente determinadas entre gêmeos. As diferenças nos estudos de DNA provam que os gêmeos são dizigóticos.
3. A **artéria umbilical única** ocorre em aproximadamente 1em cada 200 cordões umbilicais. Essa anormalidade é acompanhada por uma incidência de 15 a 20% de anormalidades cardiovasculares.
4. Dois zigotos foram fecundados. Os blastocistos resultantes se implantaram juntos e as placentas se fundiram. A amostra das vilosidades coriônicas foi obtida a partir do saco coriônico da gêmea do sexo feminino. Se dois sacos coriônicos tivessem sido observados durante a ultrassonografia, suspeitaria-se de gêmeos dizigóticos.
5. As **bandas amnióticas** se formam quando o âmnios e rompe e delamina durante a gestação. As bandas cercam partes do corpo do embrião e produzem defeitos congênitos, como a ausência de uma mão ou sulcos profundos em um membro. Isso constitui a **síndrome da banda amniótica** ou o complexo de ruptura da banda amniótica. Uma teoria causal alternativa para a síndrome da banda amniótica é o rompimento vascular.

Capítulo 8

1. Um diagnóstico de **hérnia diafragmática congênita** (HDC) é mais provável. O defeito congênito do diafragma que produz essa hérnia geralmente resulta da falha do fechamento do canal pericardioperitoneal esquerdo durante a sexta semana do desenvolvimento; consequentemente, ocorre a herniação de órgãos abdominais para o tórax. Isso comprime os pulmões, especialmente o esquerdo, e resulta em desconforto respiratório. O diagnóstico geralmente pode ser estabelecido mediante exame radiográfico ou ultrassonográfico do tórax. O defeito pode ser detectado também no período pré-natal por ultrassonografia. Caracteristicamente, existe ar ou líquido preenchendo as alças intestinais no hemitórax esquerdo do neonato com HDC.
2. Na hérnia retroesternal, um raro defeito congênito, o intestino pode herniar no saco pericárdico, ou, inversamente, o coração pode ser deslocado para dentro da parte superior da cavidade peritoneal. A herniação do intestino através do hiato esternocostal causa essa condição.
3. A hérnia diafragmática congênita (HDC) ocorre em aproximadamente 1 em cada 2.200 nascimentos. Um recém-nascido diagnosticado com HDC seria imediatamente posicionado com a cabeça e o tórax em posição superior ao abdome para facilitar o deslocamento inferior dos órgãos abdominais posicionados no tórax. Após um período de estabilização pré-operatório, uma cirurgia é executada para a redução das vísceras abdominais e o fechamento do defeito diafragmático. Os recém-nascidos com HDC podem morrer por causa do desconforto respiratório grave devido ao pobre desenvolvimento dos pulmões. No entanto, a maioria das crianças com essa condição sobrevive como resultado das melhorias na assistência ventilatória.
4. A gastrosquise e as hérnias epigástricas ocorrerem no plano mediano da região epigástrica; essas hérnias são incomuns. O defeito que provoca a herniação resulta de uma falha na fusão das pregas laterais do corpo nessa região durante a quarta semana de gestação.

Capítulo 9

1. O diagnóstico mais provável é um seio cervical (branquial). Quando o seio está infectado, um material mucoide é intermitentemente liberado. O seio cervical (branquial) externo é um remanescente do segundo sulco faríngeo ou do seio cervical, ou ambos. Normalmente, o sulco e o seio desaparecem à medida que o pescoço se forma.
2. A posição das glândulas paratireoides inferiores varia. Elas se desenvolvem em estreita associação com o timo e são levadas caudalmente com ele durante a sua descida através do pescoço. Se o timo deixa de descer para a sua posição habitual no mediastino superior, uma ou ambas as glândulas paratiroides inferiores podem estar localizadas perto da bifurcação da artéria carótida comum. Se uma glândula paratireoide inferior não se separar do timo, ela pode ser transportada para o mediastino superior com o timo.
3. O paciente muito provavelmente possui um cisto do ducto tireoglosso que surgiu a partir de um pequeno remanescente do ducto tireoglosso embrionário. Quando não ocorre a degeneração completa desse ducto, um cisto pode se formar a partir dele em qualquer lugar ao longo do plano mediano do pescoço, entre o forame cego da língua e a incisura jugular no manúbrio do esterno. Um cisto do ducto tireoglosso pode ser confundido com uma tireoide ectópica, tal como uma que não desceu à sua posição normal no pescoço.
4. O lábio leporino é um termo impróprio, pois se refere a lebres e coelhos que normalmente têm lábios superiores parcialmente divididos no plano mediano. Um lábio fendido no plano mediano é um defeito raro em seres humanos. Embora algumas pessoas ainda usem o termo *lábio leporino*, isto é inadequado. Os dois principais grupos de fissura labial em seres humanos são unilateral e bilateral. O lábio fendido unilateral resulta da falha na fusão da proeminência maxilar do lado afetado com as proeminências nasais mediais. A fissura da maxila anterior até a fossa incisiva resulta da falha da fusão do processo palatino lateral com o processo palatino mediano (palato primário). Entre 60% e 80% das pessoas que têm fenda labial com ou sem fenda palatina são do sexo masculino. Quando ambos os pais são normais e tiverem uma criança com fenda labial, a chance de que o próximo bebê tenha o mesmo defeito labial é de aproximadamente 4%.
5. Há evidências substanciais de que os fármacos anticonvulsivantes, como a fenitoína ou a difenilidantoína, administrados às mulheres epilépticas durante a gestação aumentam a incidência de fenda labial e fenda palatina em 2 a 3 vezes em comparação com a incidência na população em geral. Acredita-se que vários genes com expressão variável são causadores defendas orofaciais.

Capítulo 10

1. A incapacidade em passar um cateter através do esôfago até o estômago indica **atresia esofágica**. Como esse defeito congênito está comumente associado a uma fístula traqueoesofágica, o pediatra suspeitaria desse defeito. Um exame radiográfico ou ultrassonográfico demonstraria a atresia. A presença desse defeito seria confirmada pela imagem da **sonda nasogástrica** presa na bolsa esofágica proximal. Se necessário, uma pequena quantidade de ar seria injetada para realçar a imagem. Quando certo tipo de fístula traqueoesofágica está presente, também há ar no estômago, que passou para ele a partir de uma ligação entre o esôfago e a traqueia. A combinação da radiografia, da endoscopia e da abordagem cirúrgica seria normalmente utilizada para detectar e remover uma fístula traqueoesofágica.
2. Uma criança com **síndrome do desconforto respiratório** ou doença da membrana hialina tenta superar o problema ventilatório aumentando a taxa e a profundidade da respiração. Retrações intercostais, subcostais e esternais, assim como o alargamento nasal são sinais proeminentes do desconforto respiratório. *A doença da membrana hialina é uma das principais causas da síndrome do desconforto respiratório* e morte em recém-nascidos prematuros. A deficiência de **surfactante** pulmonar está associada à síndrome do desconforto respiratório. O tratamento com glicocorticoides pode ser administrado durante a gestação para acelerar o desenvolvimento do pulmão fetal e a produção de surfactante.
3. O tipo mais comum de fístula traqueoesofágica liga à traqueia à parte inferior do esôfago. Esse defeito congênito está associado à atresia do esôfago superior à fístula. A fístula traqueoesofágica resulta da divisão incompleta do intestino anterior pelo septo traqueoesofágico para a separação do esôfago e da traqueia.
4. Na maioria dos tipos de fístula traqueoesofágicas, o ar passa a partir da traqueia através da fístula

traqueoesofágica para o esôfago e o estômago. A **pneumonite** (pneumonia) resultante da aspiração de secreções orais e nasais para os pulmões é uma complicação grave desse defeito congênito. Dar água ou alimentos por via oral ao bebê é, obviamente, contraindicado em tais casos.

Capítulo 11

1. A ausência completa de lúmen (**atresia duodenal**) pode envolver a segunda (descendente) e terceira (horizontal) partes do duodeno. A obstrução resulta geralmente da vacuolização incompleta do lúmen do duodeno durante a oitava semana. A obstrução provoca a distensão do estômago e do duodeno proximal, pois o feto engole líquido amniótico. O recém-nascido engole ar, muco e leite. *A atresia duodenal é comum em crianças com síndrome de Down*, assim como em outros defeitos congênitos graves, como o pâncreas anular, as anomalias cardiovasculares, a má rotação do intestino médio e as anomalias anorretais. O **polidrâmnio** ocorre, pois a atresia duodenal impede a absorção normal do líquido amniótico pelo intestino fetal distal até a obstrução. O feto engole líquido amniótico antes do nascimento; no entanto, por causa de atresia duodenal, este líquido pode não passar ao longo do intestino, ser absorvido para a circulação do feto e transferido através da membrana da placenta para a circulação da mãe, a partir da qual iria entrar em sua urina.
2. O ducto onfaloentérico normalmente sofre involução completa até a 10ª semana do desenvolvimento, momento em que o intestino volta ao abdome. Em 2% a 4% das pessoas, um remanescente do ducto persiste como um **divertículo ileal** (divertículo de Meckel); contudo, apenas um pequeno número desses defeitos um dia se torna sintomático. No presente caso, o ducto inteiro persistiu, de modo que o divertículo estava ligado à parede abdominal anterior e ao umbigo por uma fístula. Esse defeito é raro, e sua abertura externa pode ser confundida com um **granuloma** (lesão inflamatória) do coto do cordão umbilical.
3. A fístula estava provavelmente ligada à extremidade cega do reto. O defeito, **ânus imperfurado** com uma fístula retovaginal, resulta da falha da formação de uma separação completa das partes anterior e posterior do seio urogenital pelo septo urorretal. Uma vez que o terço inferior da vagina se forma a partir da parte anterior do seio urogenital, ele se junta ao reto, que se forma a partir da parte posterior do seio.
4. Este defeito é uma **onfalocele**. Uma onfalocele pequena, como a descrita aqui, é por vezes erroneamente chamada de *hérnia do cordão umbilical*; no entanto, não deve ser confundida com uma hérnia umbilical, que ocorre após o nascimento e está coberta pela pele. A fina membrana que cobre a massa no presente caso seria composta pelo peritônio e o âmnio. A hérnia seria composta de pequenas alças intestinais. A onfalocele ocorre quando as alças intestinais não retornam para a cavidade abdominal, a partir do cordão umbilical durante a 10ª semana. No presente caso, como a hérnia é relativamente pequena, o intestino pode ter entrado na cavidade abdominal e, então, herniado mais tarde, quando os músculos retos não se aproximam um do outro perto o suficiente para ocluir o defeito circular na parede abdominal anterior.
5. O íleo estava provavelmente obstruído (**atresia ileal**). A atresia congênita do intestino delgado envolve o íleo com mais frequência; a próxima região mais acometida é o duodeno. O jejuno está envolvido de forma menos frequente. Algum **mecônio** (**fezes fetais**) é formado a partir do epitélio fetal esfoliado e muco no lúmen intestinal. Ele está localizado distalmente em relação à área obstruída (segmento atrésico). Durante a cirurgia, o íleo atrésico provavelmente apareceria como um segmento estreito que liga os segmentos proximal e distal do intestino. A atresia ileal poderia ter resultado da falha de recanalização do lúmen; no entanto, é mais provável que a atresia tenha ocorrido devido a uma interrupção pré-natal do fornecimento de sangue para o íleo. Às vezes, uma alça do intestino delgado torna-se torcida, interrompendo seu fornecimento de sangue e causando **necrose** do segmento afetado. O segmento atrésico do intestino geralmente torna-se um cordão fibroso conectando os segmentos proximal e distal do intestino.

Capítulo 12

1. A duplicação da pelve renal e do ureter resulta da formação de dois brotos uretéricos de um mesmo lado do embrião. Subsequentemente, os primórdios dessas estruturas se fundem. Ambos os ureteres geralmente desembocam para dentro da bexiga urinária. Ocasionalmente, o ureter adicional abre-se para o trato urogenital inferior à bexiga. Isso ocorre quando o ureter acessório não está incorporado na base da bexiga com o outro ureter; em vez disso, o ureter extra está deslocado caudalmente com o ducto

mesonéfrico e se abre com ele na parte caudal do seio urogenital. Uma vez que essa parte do seio urogenital dá origem à uretra e ao epitélio da vagina, o orifício uretérico ectópico (localizado anormalmente) pode estar localizado em qualquer uma dessas estruturas, o que explica o gotejamento contínuo de urina para dentro da vagina. Um **orifício uretéricoectópico** que se abre inferior à bexiga resulta na incontinência urinária, pois não há esfíncter uretral ou bexiga entre ele e o exterior. Normalmente, o trajeto oblíquo do ureter através da parede da bexiga permite a contração da musculatura vesical, agindo como um esfíncter para o ureter, controlando o fluxo de urina a partir dele.

2. As **artérias renais acessórias** são comuns. Aproximadamente 25% dos rins recebem dois ou mais ramos diretamente da aorta; no entanto, mais de dois é um achado excepcional. As artérias supranumerárias entram através do seio renal ou dos polos do rim, geralmente o polo inferior. As artérias renais acessórias são mais comuns no lado esquerdo e representam artérias renais fetais persistentes que cresceram em sequência a partir da aorta conforme os rins foram "ascendendo" da pelve até o abdome. Normalmente, os vasos inferiores degeneraram à medida que novos se desenvolvem. As artérias supranumerárias são aproximadamente duas vezes mais comuns do que as veias supranumerárias. Elas surgem geralmente na altura do rim. *A presença de uma artéria supranumerária é de importância clínica* em outras circunstâncias, uma vez que pode atravessar a junção ureteropélvica e dificultar o escoamento da urina, levando à dilatação dos cálices e da pelve no mesmo lado (**hidronefrose**). Os rins hidronefróticos frequentemente tornam-se infectados (**pielonefrite**); a infecção pode levar à destruição dos rins.
3. As **gestações em cornos uterinos rudimentares** são muito raras; no entanto, elas são clinicamente importantes porque são difíceis de distinguir entre esse tipo de gestação e uma gestação tubária. No presente caso, o defeito uterino foi o resultado *do crescimento retardado do ducto paramesonéfrico direito* e a fusão incompleta desse ducto com o seu pardurante o desenvolvimento do útero. A maior parte dos defeitos resultantes da fusão incompleta dos ductos paramesonéfricos não causa problemas clínicos; no entanto, um corno rudimentar que não se comunica com a parte principal do útero pode causar dor durante o período menstrual, por causa da distensão do corno pelo sangue. Como a maioria dos cornos uterinos rudimentares é mais espessa do que as tubas uterinas, uma gestação de corno rudimentar pode se romper mais tarde do que uma gestação tubária.
4. A **hipospádia da glande** do pênis é o termo aplicado a um defeito no qual o orifício uretral está na superfície ventral do pênis, perto da glande. A curvatura ventral do pênis é chamada de **chordee**. A hipospádia da glande do pênis resulta da falha da fusão completa das pregas urogenitais na superfície ventral do pênis em desenvolvimento e estabelece a comunicação com a parte terminal da uretra esponjosa no interior da glande do pênis. A hipospádia pode estar associada a uma produção inadequada de androgênios pelos testículos fetais, ou pode haver uma resistência aos hormônios no nível celular nas pregas urogenitais. *Acredita-se que a hipospádia tenha uma base etiológica multifatorial*, pois parentes próximos de pacientes com hipospádia são mais propensos a ter o defeito do que a população em geral. A **hipospádia da glande**, um defeito comum do trato urogenital, ocorre em aproximadamente 1 em cada 300 crianças do sexo masculino.
5. Essa jovem mulher é do sexo feminino, mesmo que ela tenha um complemento do cromossomo 46,XY e testículos pequenos não funcionais. Ela tem a **síndrome de insensibilidade androgênica**. A falha da masculinização que ocorre nesses indivíduos resulta de uma resistência à ação da testosterona em nível celular nos órgãos genitais.
6. A base embriológica de **hérnia inguinal indireta** é a persistência do processo vaginal, um dobramento fetal do peritônio. Essa bolsa digitiforme e vagina da parede abdominal anterior e forma o canal inguinal. Um **processo vaginal persistente** predispõe a hérnia inguinal indireta, por criar uma fraqueza na parede abdominal anterior e um saco herniário no qual o conteúdo abdominal possa herniar caso a pressão intra-abdominal torne-se muito alta (como ocorre durante o esforço). O saco herniário seria coberto pela fáscia espermática interna, músculo cremaster e fáscia cremastérica.

Capítulo 13

1. O **defeito do septo ventricular** é o defeito cardíaco mais comum. Ele ocorre em aproximadamente 25% das crianças com doença cardíaca congênita. A maioria dos pacientes com um grande defeito do septo ventricular tem um enorme desvio de sangue da esquerda para direita, o que causa cianose e insuficiência cardíaca congestiva.

2. **O ducto arterioso** patente é o defeito cardiovascular mais comum associado à rubéola materna durante o início da gestação. Quando o ducto arterioso está patente em um bebê, o sangue é desviado da aorta para a artéria pulmonar. Metade a dois terços do débito do ventrículo esquerdo pode ser desviado através do ducto arterioso persistente. Este trabalho extra para o coração resulta no aumento cardíaco.
3. A tétrade de defeitos cardíacos presentes na **tetralogia de Fallot** é a estenose pulmonar, o defeito do septo ventricular, o cavalgamento da aorta e a hipertrofia do ventrículo direito. A **angiocardiografia** ou ultrassonografia pode ser utilizada para revelar a aorta mal posicionada (englobando o defeito do septo ventricular) e o grau de estenose pulmonar. A **cianose** ocorre devido ao desvio de sangue pobre em oxigênio; no entanto, pode não estar presente ao nascimento. O principal objetivo da terapia é melhorar a oxigenação do sangue no recém-nascido, geralmente por correção cirúrgica da estenose pulmonar e o fechamento do defeito do septo ventricular.
4. O **cateterismo cardíaco** e a ultrassonografia provavelmente seriam realizados para confirmar o diagnóstico de transposição das grandes artérias. Se esse defeito estiver presente, um *bolus* (grande quantidade) de material de contraste injetado no ventrículo direito entraria na aorta, enquanto o material de contraste injetado no ventrículo esquerdo iria entrar na circulação pulmonar. O bebê foi capaz de sobreviver após o nascimento porque o ducto arterioso permanece aberto nessas crianças, permitindo alguma mistura de sangue entre as duas circulações. Em outros casos, existe também um **defeito do septo atrial** ou defeito do septo ventricular que permite a mistura do sangue. A completa transposição das grandes artérias é incompatível com a vida se não houver defeitos septais associados ou a persistência do ducto arterioso.
5. Isso provavelmente seria um **tipo secundário de defeito do septo atrial**. Ele estaria localizado na região da fossa oval porque esse é o tipo mais comum dedefeito do septo atrial clinicamente significativo. Grande defeitos, como no presente caso, frequentemente se estendem para a veia cava inferior. A artéria pulmonar e seus principais ramos se dilatam devido ao aumento do fluxo sanguíneo através dos pulmões e da pressão aumentada dentro da circulação pulmonar. Nesses casos, um desvio considerável de sangue oxigenado flui a partir do átrio esquerdo para o átrio direito. Esse sangue, juntamente com o venoso normal, retorna para o átrio direito, entra no ventrículo direito e é bombeado para os pulmões. Os grandes defeitos do septo atrial podem ser tolerados por um longo período de tempo, como no presente caso, mas a dilatação progressiva do ventrículo direito, muitas vezes leva à insuficiência cardíaca.

Capítulo 14

1. O defeito congênito comum da coluna vertebral é a espinha bífida oculta. Esse defeito do arco vertebral da primeira vértebra sacral ou da última vértebra lombar, ou ambas, ocorre em aproximadamente 10% das pessoas. O defeito também ocorre em vértebras cervicais e torácicas. A medula espinhal e os nervos estão geralmente normais, e os sintomas neurológicos estão geralmente ausentes. A espinha bífida oculta não causa problemas no dorso na maioria das pessoas.
2. Uma costela associada à sétima vértebra cervical é clinicamente importante, pois pode comprimir a artéria subclávia ou o plexo braquial, ou ambos, produzindo sintomas da compressão da artéria e do nervo. Na maioria dos casos, as costelas cervicais não produzem sintomas. Essas costelas se desenvolvem dos processos costais da sétima vértebra cervical e podem se fundir com a primeira costela, resultando em sintomas de compressão, como nesse paciente. As costelas cervicais ocorrem em 0,5% a 1% das pessoas.
3. Uma hemivértebra pode produzir uma curvatura lateral da coluna vertebral (escoliose). Esse defeito congênito da coluna vertebral é composto por uma metade de um corpo, um pedículo e uma lâmina. Este defeito ocorre quando as células mesenquimais de esclerótomos de um lado não conseguem formar o primórdio de uma metade de uma vértebra. Há mais centros de crescimento de um lado da coluna vertebral e o desequilíbrio provoca a curvatura da coluna vertebral lateralmente.
4. A craniossinostose indica o fechamento prematuro de uma ou mais das suturas cranianas. Essa anormalidade do desenvolvimento resulta em malformações do crânio. Escafocefalia, um crânio alongado e estreito, resulta do fechamento prematuro da sutura sagital. Esse tipo de craniossinostose é responsável por aproximadamente 50% dos casos. O desenvolvimento do encéfalo é normal nesses bebês.
5. As características da síndrome de Klippel-Feil são pescoço curto, a baixa implantação do couro cabeludo, movimentos restritos do pescoço, fusão de um ou mais segmentos cervicais e anormalidades do tronco encefálico e cerebelo. Na maioria dos casos, o número de corpos vertebrais cervicais é menor que o normal.

Capítulo 15

1. A ausência da porção esternocostal do músculo peitoral maior esquerdo é a causa das características anormais da superfície observadas. As cabeças costais do peitoral maior e do peitoral menor estão geralmente presentes. Apesar de suas numerosas e importantes ações, a ausência total ou parcial do músculo peitoral maior geralmente não causa incapacidade; no entanto, o defeito causado pela ausência da prega axilar anterior é notável, uma vez que o mamilo encontra-se inferiormente. As ações de outros músculos associados à articulação do ombro compensam a ausência de parte do músculo peitoral maior.
2. Cerca de 13% das pessoas não possuem um músculo longo palmar em um ou em ambos os lados. Sua ausência não causa incapacidade.
3. O músculo **esternocleidomastóideo esquerdo** estavaproeminente. O músculo esquerdo não está afetado, e não puxa a cabeça da criança para o lado direito. O mais curto, o músculo esternocleidomastóideo direito contraido, puxa o processo mastoide direito para a clavícula direita e esterno, e o crescimento contínuo do lado esquerdo resulta na flexão e rotação da cabeça. O **torcicolo congênito** (pescoço torto) é uma condição relativamente comum que pode ocorrer devido à lesão no músculo durante o parto. Algumas fibras musculares foram rompidas, resultando em sangramento no músculo. A **necrose** de algumas fibras ocorreu ao longo de várias semanas, e o músculo foi substituído por tecido fibroso, que encurtou o músculo e puxou a cabeça da menina para o lado.
4. A ausência da musculatura estriada no plano mediano da parede abdominal anterior do embrião está associada à **extrofia da bexiga urinária**. Esse grave defeito congênito é causado pelo fechamento incompleto da linha média da parte inferior da parede abdominal anterior e falha da migração das células do mesênquima a partir do mesoderma somático entre o ectoderma de superfície e o seio urogenital durante a quarta semana do desenvolvimento. A ausência das células mesenquimais no plano mediano resulta na falha do desenvolvimento dos músculos estriados.

Capítulo 16

1. O número de bebês do sexo feminino com luxação do quadril é cerca de oito vezes maior do que de bebês do sexo masculino. A articulação do quadril geralmente não está deslocada no momento do nascimento; entretanto, o acetábulo está subdesenvolvido. A luxação da articulação do quadril pode não se tornar óbvia até que a criança tente ficar em pé, cerca de 12 meses após o nascimento. Essa condição é provavelmente causada pelas forças de deformação que atuam diretamente sobre a articulação do quadril do feto. 2. Defeitos congênitos graves nos membros (amelia e meromelia), semelhantes aos produzidos pela talidomida, são raros e geralmente têm uma base genética. A **síndrome da talidomida** consiste na ausência de membros (**amelia**); defeitos grosseiros dos membros (**meromelia**), tais como a ligação das mãos e dos pés ao tronco por ossos pequenos, e de formato irregular atresia intestinal; e defeitos cardíacos.
2. O tipo mais comum de pé torto é o **talipes equinovarus**, que ocorre em aproximadamente 1 em cada 1.000 recém-nascidos. Nessa deformação, as solas dos pés estão viradas medialmente e os pés estão acentuadamente flexionados na direção plantar. Os pés são fixos na posição de ponta dos pés, assemelhando-se ao pé de um cavalo (do Latim *equus*, cavalo).
3. A **sindactilia** (fusão dos dedos) é o tipo mais comum de defeito do membro. Ela varia de membranas cutâneas entre os dedos até a **sinostose** (união das falanges). A sindactilia é mais comum no pé do que na mão. Esse defeito ocorre quando os raios digitais separados não conseguem ser formados na quinta semana de gestação ou a membrana entre os dígitos em desenvolvimento não consegue se degenerar entre a sexta e a oitava semanas. Como consequência, a separação dos dedos não ocorre.

Capítulo 17

1. A ultrassonografia do feto pode detectar a ausência do neurocrânio (acrania) tão cedo quanto 14 semanas (Fig. 17-35). Os fetos com meroencefalia (ausência de parte do encéfalo) não digerem as quantidades habituais de líquido amniótico, provavelmente por causa da deterioração do mecanismo neuromuscular que controla a deglutição. Como a urina fetal é excretada no líquido amniótico em uma taxa normal, a quantidade de líquido amniótico aumenta. Normalmente, o feto engole líquido amniótico, o qual é absorvido pelos seus intestinos e passa para a placenta para eliminação através do sangue e rins da mãe. A

meroencefalia, muitas vezes chamada de forma imprecisa de anencefalia (ausência do encéfalo), pode ser detectada por radiografia simples; no entanto, as radiografias do feto não são usualmente obtidas. Em vez disso, este defeito grave é diagnosticado pela ultrassonografia ou amniocentese. Um nível elevado de alfafetoproteína no líquido amniótico indica um defeito do tubo neural aberto, como acrania com meroencefalia ou espinha bífida com mielosquise.

2. Um defeito neurológico está associado à meningomielocele, poisa medula espinhal ou as raízes nervosas, ou ambas, estão geralmente incorporados na parede do saco saliente. Isso danifica os suprimentos nervosos de várias estruturas. A paralisia dos membros inferiores ocorre muitas vezes, e pode haver incontinência fecal e urinária resultantes da paralisia dos esfíncteres do ânus e da bexiga urinária.
3. A condição é chamada de *hidrocefalia obstrutiva*. O bloqueio é mais provável de ocorrer no aqueduto cerebral do mesencéfalo. A obstrução nesse local (estenose ou atresia) interfere ou impede a passagem de líquido ventricular dos ventrículos laterais e terceiro ventrículo para o quarto ventrículo. A hidrocefalia é, por vezes, reconhecida pela ultrassonografia no período fetal; no entanto, a maioria dos casos é diagnosticada nas primeiras semanas ou meses após o nascimento. A hidrocefalia pode ser reconhecida por ultrassonografia do abdome materno durante o terceiro trimestre. O tratamento cirúrgico da hidrocefalia geralmente consiste do desvio do excesso de líquido ventricular através de um tubo de plástico para outra parte do corpo (p. ex., na corrente sanguínea ou na cavidade peritoneal), de onde ele é excretado pelos rins do bebê.
4. A microencefalia (encéfalo pequeno) está geralmente associada à microcefalia (calvária pequena). Como o crescimento do crânio depende em grande parte do crescimento encefálico, o impedimento do desenvolvimento do encéfalo pode causar a microcefalia. Durante o período fetal, a exposição ambiental a agentes como o citomegalovírus, *Toxoplasma gondii*, vírus herpes simples, e alto nível de radiação induz a microencefalia e a microcefalia. Pode ocorrer deficiência mental grave como resultado da exposição do embrião ou feto a níveis elevados de radiação, durante o período da 8ª à 16ª semana do desenvolvimento.
5. A agenesia parcial ou completa do corpo caloso está associada a baixa inteligência em 70% dos casos e convulsões em 50% dos pacientes. Algumas pessoas são assintomáticas e levam uma vida normal. A agenesia do corpo caloso pode ocorrer como um defeito isolado; no entanto, está muitas vezes associada a outras anomalias do sistema nervoso central, tais como holoprosencefalias, que são defeitos resultantes da falha da clivagem do prosencéfalo. Assim como neste caso, um terceiro ventrículo grande pode estar associado à agenesia do corpo caloso. O ventrículo grande existe, porque é capaz de crescer acimado teto dos ventrículos laterais quando o corpo caloso está ausente. Os ventrículos laterais, em geral, estão moderadamente aumentados.

Capítulo 18

1. A mãe teve **rubéola** durante o início da gestação, porque seu bebê tinha características da tríade de defeitos resultantes da infecção do embrião pelo vírus da rubéola. A **catarata** é comum quando infecções graves ocorrem durante as primeiras seis semanas de gestação, pois a vesícula do cristalino está se formando. Acredita-se que a catarata congênita resulte da invasão do cristalino em desenvolvimento pelo vírus da rubéola. A lesão cardiovascular mais comum em recém-nascidos cujas mães tiveram rubéola no início da gestação é a **persistência do ducto arterioso**. Apesar do histórico de uma erupção cutânea durante o primeiro trimestre da gestação ser útil para o diagnóstico da **síndrome congênita da rubéola**, a embriopatia (doença embrionária) pode ocorrer após uma infecção materna subclínica pela rubéola (sem uma erupção).
2. A **ptose congênita** (queda das pálpebras superiores) é geralmente causada pelo desenvolvimento anormal ou falha do desenvolvimento do músculo levantador da pálpebra superior. A ptose congênita é geralmente transmitida por herança autossômica dominante; no entanto, a lesão do ramo superior do nervo oculomotor (NC III), que supre o músculo levantador da pálpebra, também pode causar a queda da pálpebra superior. 3. O **protozoário** envolvido era o *Toxoplasma gondii*, que é um parasita intracelular. Os defeitos congênitos resultam da invasão da corrente sanguínea fetal e órgãos em desenvolvimento por parasitas *Toxoplasma*. Os parasitas perturbam o desenvolvimento do sistema nervoso central, incluindo os olhos, que se desenvolvem a partir de proeminências do encéfalo (vesículas ópticas). O médico deve informar à mulher sobre cistos de *Toxoplasma* presentes na carne e aconselhar a mulher a cozinhar bem a carne a ser consumida, especialmente se ela decidir ter mais filhos. O médico deve também dizer-lhe que

oocistos de *Toxoplasma* são frequentemente encontrados nas fezes de gatos e que é importante ela lavar as mãos com sabão antibacteriano após manusear seu gato e a caixa de areia.

3. A criança tinha o fenótipo característico da trissomia do 18. Orelhas malformadas e com implantação baixa, associadas a grave deficiência mental, occipício proeminente, cardiopatia congênita e retardo do crescimento sugerem a síndrome da trissomia do 18. Essa anomalia cromossômica numérica resulta da não disjunção do par de cromossomos número 18 durante a gametogênese. Sua incidência é de aproximadamente 1 em 8.000 recém-nascidos. Quase todos os fetos com trissomia do 18 são abortados espontaneamente. A sobrevivência pós-natal desses bebês é pequena, com 30% morrendo em um mês de nascimento. O tempo médio de sobrevivência é de apenas 2 meses. Menos do que 10% dessas crianças sobrevivem mais de um ano.
4. O descolamento da retina é uma separação das duas camadas embrionárias da retina: o epitélio pigmentar neural derivado a partir da camada exterior do cálice óptico e da retina neural derivada a partir da camada interna do cálice. O espaço intrarretiniano, que representa a cavidade da vesícula óptica, desaparece normalmente conforme a retina se forma. A parte proximal da artéria hialoide normalmente persiste como a artéria central da retina; no entanto, a parte distal deste vaso normalmente degenera.

Capítulo 19

1. Os **dentes natais** ocorrem em aproximadamente 1 em cada 2.000 recém-nascidos. Normalmente existem dois dentes na posição dos incisivos mediais mandibulares. Eles podem ser dentes supranumerários, mas geralmente são dentes primários que entraram em erupção prematuramente. Depois de estabelecido radiograficamente que são dentes supranumerários, eles geralmente são removidos de modo que não interfiram na erupção dos dentes primários normais. Os dentes natais podem causar desconforto materno resultante da abrasão ou mordida do mamilo durante a amamentação. Eles também podem ferir a língua dos lactentes, que se encontra entre os processos alveolares das arcadas, pois a mandíbula é relativamente pequena no momento do nascimento.
2. As manchas dos dentes dos bebês foi provavelmente causada pela administração de tetraciclina para a mãe durante a gestação. As tetraciclinas se incorporam ao esmalte e dentina dos dentes em desenvolvimento e causam a sua descoloração. A **disfunção dos ameloblastos** resultante da terapia com tetraciclina causa a hipoplasia do esmalte (p. ex., corrosão). Muito provavelmente, a dentição secundária será afetada, pois a formação do esmalte nos dentes permanentes começa antes do nascimento (aproximadamente na 20ª semana nos incisivos).
3. O defeito congênito da pele é um angioma capilar ou **hemangioma**. Ele é formado pelo crescimento excessivo de pequenos vasos sanguíneos consistindo principalmente de capilares, mas há também algumas arteríolas e vênulas nele. A mancha é vermelha porque o oxigênio não é retirado do sangue que passa através dele. Este tipo de angioma é bastante comum, e a mãe deve ser tranquilizada de que ele não tem significância clínica e não requer tratamento. Ele vai desaparecer em poucos anos. Este tipo de angioma era anteriormente chamado de *nevus flammeus* (marca de nascença em forma de chama). Esses nomes são, por vezes aplicados a outros tipos de angiomas, e para evitar confusões, é melhor não usá-los. *Nevus* não é um bom termo porque é derivado de uma palavra latina que significa mancha ou marca de nascença, o qual pode ou não ser um angioma.
4. Um tufo de pelo no plano mediano das costas na região lombossacra geralmente indica uma espinha bífida oculta. É o defeito de desenvolvimento vertebral mais comum, e ocorre em L5 ou L1, ou ambos, em aproximadamente 10% das pessoas de outras formas normais. A espinha bífida oculta geralmente não tem significado clínico, mas alguns bebês com esse defeito vertebral também podem ter um defeito congênito da medula espinal e das raízes nervosas subjacentes.
5. As camadas superficiais da epiderme de crianças com **ictiose** lamelar, resultante da queratinização excessiva, consistem de escamas semelhantes a de peixes castanho-acinzentados aderidas no centro e levantadas nas bordas. Felizmente, a condição é rara; ela é herdada de forma autossômica recessiva.

Capítulo 20

1. Entre 7% e 10% dos defeitos congênitos são causados por fármacos, químicos ambientais e infecções. É difícil para os clínicos atribuir defeitos específicos para fármacos específicos por várias razões:

- O fármaco pode ser administrado como terapia para uma doença que, por si só, já poderia causar o defeito.
- O defeito fetal pode causar sintomas maternos que são tratados com um fármaco.
- O fármaco pode impedir o aborto espontâneo de um feto que já estava malformado.
- O fármaco pode ser utilizado com uma droga que causa o defeito congênito.

As mulheres devem entender que várias drogas (p. ex., **álcool, cocaína**) causam defeitos graves se tomadas durante o início da gestação (Figs. 20-17 e 20-15) e que essas drogas devem ser evitadas.

2. As mulheres acima de 41 anos de idade são mais propensas a ter uma criança com síndrome de Down ou outros distúrbios cromossômicos do que as mulheres mais jovens (25 a 29 anos). No entanto, mulheres com mais de 41 anos também têm filhos normais. O médico de uma mulher de 41 anos de idade grávida, irá recomendar a biópsia das vilosidades coriônicas e a amniocentese para determinar se o feto tem um distúrbio cromossômico, como a trissomia do 21 ou a trissomia do 13. Uma mulher de 41 anos de idade pode ter um bebê normal; no entanto, as chances de ter uma criança com síndrome de Down são de 1 em 85 (Tabela 20-2).
3. A **penicilina** tem sido amplamente utilizada durante a gestação por mais de 35 anos sem qualquer sugestão de teratogenicidade. Pequenas doses de **aspirina** e outros salicilatos são ingeridos pela maioria das mulheres grávidas, e quando eles são consumidos confome orientado pelo médico, o risco teratogênico é muito baixo. *O consumo crônico de altas doses de aspirina no início da gestação pode ser prejudicial*. O álcool eo tabagismo devem ser evitados, e as drogas ilícitas, como a cocaína, têm que ser evitadas.
4. O médico diria à mãe que não havia perigo do seu filho desenvolver catarata e defeitos cardíacos, porque ela teve a infecção pela rubéola. No entanto, o médico também explicou que a catarata frequentemente se desenvolve em embriões cujas mães contraíram a doença durante o início da gestação. Ela ocorre por causa do efeito prejudicial do vírus da rubéola sobre o cristalino em desenvolvimento. O médico pode ter mencionado que contrair rubéola antes da idade fértil, provavelmente, confere imunidade permanente à infecção da rubéola.
5. Os gatos que vão para fora de casa podem estar infectados com o parasita*Toxoplasma gondii*. É prudente evitar o contato com gatos e sua caixa de areia durante a gestação. Os oocistos desse parasita aparecem nas fezes dos gatos e podem ser ingeridos durante o manuseio descuidado da caixa de areia. Se a mulher estiver grávida, o parasita pode causar graves defeitos fetais do sistema nervoso central, como deficiência mental e cegueira.

Índice

Números de páginas seguidos por f indicam figuras; q, quadros; t, tabelas.

A

Aborto, 48q
  definição de, 48
  espontâneo
    de sacos coriônicos humanos, 111f
    do embrião, 110f
    do feto, 127f
    embriões anormais e, 34q
Aborto completo, 48q
Aborto habitual, 48q
Aborto induzido, 48q
Aborto retido, 48
Aceleração, 95-96
Acetábulo, desenvolvimento anormal do, 377q
Ácido acetilsalicílico, efeitos fetais do, 479
Ácido retinoico, 430, 490, 490f
  como teratógeno, 472, 479
Ácido úrico, transferência placentária do, 115f
Ácido valproico, como teratógeno, 473t, 479
Ácinos, 174
  pancreático, 219
Ácinos pancreáticos, 219
Acondroplasia, 351q, 352f, 469, 470f
Acrania, 348f, 349q
Acromegalia, 352q
Acrossoma, 16, 26
  reação, 26, 27f
Adeno-hipófise, 397
Adenocarcinoma, exposição ao dietilestilbestrol e, 477
Adesão intertalâmica, 396-397
Adrenocorticotropina
  e parto, 119
  hiperplasia adrenal e, 260q
Afaquia, congênita, 426q
Afonia, fenda laringotraqueoesofágica, 199q
Agenesia anorretal, 237, 238f
  com fístula, 237, 238f
Agenesia renal, 129q, 250, 251f-252f
Agentes antineoplásicos, como teratógenos, 479
Agentes infecciosos
  como teratógeno, 481-482

transferência placentária de, 117
Água, transferência placentária de, 115f
Alantoide, 58, 70, 130, 131f
cistos, 130q, 131f
desenvolvimento do, 131f
destino do, 131f
Albinismo, 442q
Alça bulboventricular, 290f, 291
Alça do néfron, 245-246
Álcool
defeitos no nascimento e, 473t, 476-477, 477f
e crescimento fetal, 99
Alcorão, 5
Alfafetoproteína
e anomalias fetais, 101q
ensaio, 101
para indicação de defeito do tubo neural, 127
Aloenxerto, placenta como, 117-118
Alopecia, 445q
Alvéolo, dos dentes, 449
Alvéolos, desenvolvimento do, 202f-203f
Amastia, 444
Ameaça de aborto, 48q
Amelia, 372-374, 374q, 480
Ameloblastos, 449
Amelogênese imperfeita, 453q
Amígdala lingual, 332
Aminoácidos, 99
transferência placentária do, 115f, 116
Aminopterina, como teratógeno, 473t, 479
Âmnio, 41, 70, 126-129, 128f
Amnioblastos, 41
Amniocentese
diagnóstico, 100, 100q
ilustração da, 101f
nível de AFP no soro, 390q
Amostra de vilosidade coriônica, 87q, 101
valor diagnóstico da, 101q
Amostra percutânea de sangue do cordão umbilical, 103
Ampola hepatopancreática, 214q-215q
Ampolas dos ductos semicirculares, 428-430, 430f
Anáfase, 12, 14f
Analgésicos, como teratógenos, 479
Análise cromossômica, 102, 102f
Anastomose, dos vasos sanguíneos placentários, 132q
Anatomia do desenvolvimento, definição de, 4
Androgêni(s)
como teratógenos, 473t, 477-478, 477f
masculinização de feto feminino e, 271
Androstenediona, 262
Anencefalia, 381q, 406q

Aneuploidia, 461q, 461f
Angioblastos, 62
Angiogênese, 62, 284, 371, 439-440, 494
Angiomas, de pele, 442q
Animal, teste de medicamentos em, 476q
Aniridia, 425q, 425f
Anodontia, 452
Anoftalmia, 422, 423f
Anoftalmia primária, 422
Anomalias anorretais, 236q-237q, 237f-238f
Anomalias congênitas
  da língua, 173q
  dos músculos, 359q
  dos rins e ureteres, 250q-251q, 251f-254f
Anomalias craniofaciais, derivados benzodiazepínicos e, 480
Anomalias dos membros, 374q
Anoníquia, aplásica, 446q
Anormalidade por monossomia do cromossomo X, 462
Anormalidades cromossômicas
  estrutural, 466
  idade materna e, 463, 464t
  numérica, 459-465
Anormalidades cromossômicas numéricas, 459-465
Anovulação, 23q
Anóxia, fetal, nós verdadeiros do cordão umbilical e, 124-126, 126f
Anquiloglossia, 173q, 173f
Antibióticos, como teratógenos, 478
Anticoagulantes, como teratógenos, 478
Anticonvulsivantes, como teratógenos, 478-479
Anticorpos, maternos, transferência placentária de, 115f, 116
Antígenos do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), 117
Antro, 21
Antro do mastoide, 431
Ânus
  agenesia do, 237, 238f
  atresia membranosa do, 237, 238f
  ectópico, 236-237, 238f
  imperfurado, 236-237, 237f
Ânus ectópico, 236-237, 238f
Ânus imperfurado, 236-237, 237f
Aorta, 373f
  arco direito da, 323q, 324f
  coarctação da, 321q, 322f
    justaductal, 321q
    pós-ductal, 321q, 322f
    pré-ductal, 321q, 322f
  dorsal, 288, 318-320, 319f
  valvas semilunares da, 300, 306f
Aparelho biliar, desenvolvimento do, 215f, 217
Aparelho faríngeo, 155-193
  questões de orientação clínica do, 191-192

Apêndice
desenvolvimento do, 225-226, 226f
sub-hepático, 230f, 231q
Apêndice do epidídimo, 245t, 265f, 266q
Apêndice vesicular, 245t, 265f, 267q
Apêndice vesicular do testículo, 267q
Apêndices auriculares, 432, 433f
Apoptose, 72
desenvolvimento cardiovascular da, 294
endometrial, e implantação, 39
Após o nascimento, 109, 121, 122f-123f
Aqueduto cerebral, 396, 410f
Aracnoide-máter, 385
Arco aórtico
derivado do, 318f
primeiro, derivado do, 318f
segundo, derivado do, 318f
terceiro, derivado do, 318f
Arco palmar superficial, 373f
Arcos faríngeos, 74-75, 155-161, 156f
artérias dos, 158f, 288
defeitos congênitos das, 320
derivados das, 317-320
duplo, 321q, 323f
primeira, 317
quarta, 318-320
quinta, 320
segunda, 317-318
sexta, 320
terceira, 318
cartilagens dos, derivadas dos, 159, 159f, 160t
componentes dos, 157-161, 160t
destino dos, 158-159
e desenvolvimento da língua, 172f
músculos dos, 358
derivados dos, 159, 160f, 160t
nervos dos, 413-414, 413f
derivados dos, 159-161, 160t, 161f
primeiro, 155-157
artérias do, 317
cartilagem, derivados do, 159, 159f, 160t
músculos derivados do, 159, 160f, 160t
quarto
artérias do, 318-320
cartilagem, derivadas da, 159, 159f, 160t
músculos, derivados do, 159, 160f, 160t
quinto, 155, 159
artérias do, 320
segundo, 155-157
artérias do, 317-318
cartilagem, derivadas da, 159, 159f, 160t

músculos derivados do, 159, 160f, 160t
sexto, 155
artérias do, 320
cartilagem, derivadas do, 160t
músculos, derivados do, 160t
terceiro
artérias do, 318
cartilagens derivadas do, 159, 159f, 160t
músculos, derivados do, 159, 160f, 160t
Área cardiogênica, 58, 62
Área do nervo cutâneo, 370-371
Aristóteles de Estagira, 5
Arquicerebelo, 395
Artéria(s)
arco faríngeo, 158f, 288
defeitos congênitos, 320
derivados do, 317-320
duplo, 321q, 323f
primeiro, 317
quarto, 318-320
quinto, 320
segundo, 317-318
sexto, 320
terceiro, 318
axial, primária, 373f
braquial, 373f
braquiocefálica, 319f
carótida
comum, 318, 319f
externa, 317, 319f
interna, 318, 319f
central, da retina, 422, 424f
coriônica, 112
endometrial em espiral, 111, 112f
endometrial, 109, 113f
esplênica, 221, 222f
estapédicas, 317-318
femoral profunda, 371-372
fibular, 373f
grande, transposição da, 313q, 314f
hialoide, 419, 421f, 424f, 426
persistência da, 424f, 426q
ilíaca, 373f
comum, 249, 288
interna, 289, 326f-327f
intercostal, 288, 322f, 342
interóssea, 373f
intersegmentar, 288, 319f, 323f, 373f
intestino anterior, 143f, 212f
isquiática, 373f
lombar, 288

maxilar, 317
mediana, 373f
membro, desenvolvimento do, 373f
mesentérica
inferior, 210f, 212f, 219f, 233
superior, 144, 210f, 212f, 219f, 221
plantar, 373f
poplítea, 373f
pulmonar
direita, 319f, 320
esquerda, 305f, 314f, 319f, 320
radial, 373f
renal, 248f, 249
acessória, 249q, 249f
retal, 233-234
inferior, 234
superior, 233-234
sacral, lateral, 288
subclávia, 319f-320f, 322f-324f
direita, 318-320, 319f-320f
anômala, 323q, 324f-325f
tibial, 373f
tronco celíaco, 210f, 212f
ulnar, 373f
umbilical, 113f, 289, 373f
ausência de, 126q, 126f
derivados adultos de, 327f
destino da, 288-289
e ligamentos abdominais, 330
velocimetria Doppler, 126q, 126f
vertebral, 288, 325f
vesical, superior, 289, 327f, 330
vitelina, 210f, 232f, 373f
destino da, 288-289
Artéria axial, primária, 373f
Artéria braquial, 373f
Artéria braquiocefálica, 319f
Artéria central, da retina, 422, 424f
Artéria do intestino anterior, 143f, 212f
Artéria do tronco celíaco, 210f, 212f, 222f
Artéria esplênica, 221, 222f
Artéria femoral profunda, 371-372, 373f
Artéria fibular, 373f
Artéria hialoide, 419, 421f, 424f, 426
persistência da, 424f, 426q
Artéria ilíaca externa, 373f
Artéria interóssea, 373f
comum, 373f
Artéria isquiática, 373f
Artéria mediana, 373f
Artéria mesentérica

inferior, 210f, 212f, 219f, 233
superior, 144, 210f, 212f, 219f, 221
Artéria plantar, 373f
Artéria poplítea, 373f
Artéria profunda da coxa, 373f
Artéria pulmonar
direita, 319f, 320
esquerda, 305f, 314f, 319f, 320
Artéria radial, 373f
Artéria retal, 233-234
inferior, 234
superior, 233-234
Artéria subclávia direita retroesofágica, 323q
Artéria tibial, 373f
Artéria ulnar, 373f
Artéria vertebral, 288, 325f
Artéria vitelina, 210f, 232f, 373f
destino da, 288-289
Artéria(s) umbilical(is), 58, 113f, 289, 373f
e ligamentos abdominais, 330
ausência da, 126q, 126f
derivados adultos da, 327f
velocimetria Doppler da, 126q, 126f
destino da, 288-289
Artérias carótidas
comum, 318, 319f
externa, 317, 319f
interna, 318, 319f
Artérias coriônicas, 112
Artérias endometriais, 109, 113f
Artérias endometriais espiraladas, 41, 111, 112f
Artérias espiraladas, 24
Artérias estapediais, 317-318
Artérias ilíacas, 373f
comum, 288, 373f
externa, 373f
interna, 289, 326f-327f
Artérias intercostais, 288, 322f, 342
Artérias intersegmentares, 288, 319f, 323f, 371
dorsal, 284f, 342
Artérias lombares, 288
Artérias renais, 248f, 249
acessória, 249q, 249f
Artérias renais acessórias, 249q, 249f
Artérias sacrais, laterais, 288
Artérias subclávias, direita, 319f
anômala, 323q, 324f-325f
Artérias vesicais, superior, 289, 327f, 330
Artérias vesicais superiores, 289, 327f, 330
Articulação(ões)
cartilaginosa, 341f, 342

desenvolvimento da, 341-342, 341f
fibrosa, 341f, 342
sinovial costovertebral, 344
sinovial, 341f, 342
Artrogripose múltipla congênita, 360q, 360f
Árvore traqueobrônquica, 195
Asa orbital, 345
Asa temporal, 345f
Asfixia, intrauterina, e produção de surfactante, 205q
Assimilação do atlas, 349q
Associação, definição de, 460q
Astroblastos, 383-384
Astrócitos, 383-384
Atelectasia pulmonar, 359q
Ativina(s)
desenvolvimento do sistema digestório e, 209
desenvolvimento pancreático e, 219
Atlas, assimilação do, 349q
Atresia aórtica, 315q, 316f
Atresia biliar extra-hepática, 218q
Atresia da laringe, 196q
Atresia do esôfago, 210q
Atresia duodenal, 214q-215q, 216f-217f
Atresia membranosa, do ânus, 237, 238f
Atresia retal, 237, 238f
Atresia traqueal, 199q
Atresia vaginal, 274
Átrio
comum, 308q-309q
formação do, 294-298, 300f
primordial, 292f, 293-294, 299f-300f
divisão do, 294, 295f-297f
Aurícula (cardíaca), 294, 299f-300f
Aurícula (orelha), 432, 432f
anormalidades da, 432q-433q, 433f-434f
ausência da, 432
Autossomos, 17, 459
trissomia dos, 462-464
Axônio motor, 367-370
Axônios sensoriais, 367-370

B

Baço
acessório, 221q
desenvolvimento do, 221, 222f, 332
Bainhas de mielina, 388
Barr, Murray, 7
Barreira hematoencefálica, fetal, 481
Bebê colódio, 441
Benzodiazepinas, 480
Bertram, Ewart (Mike), 7

Betametasona, e desenvolvimento pulmonar fetal, 205q
Bexiga urinária
  desenvolvimento da, 245t, 255, 256f
  extrofia da, 255q, 257f-258f
  trígono da, 255, 256f
Bifenilos policlorados, como teratógenos, 473t, 481
Bigorna, formação da, 159, 160t
Bilirrubina, transferência placentária da, 115f, 116
Biologia molecular, do desenvolvimento humano, 7-8
Blastema metanefrogênico, 245
Blastocisto(s)
  formação do, 32f, 33-35, 34f-35f
  implantação do, 46-48
    conclusão da, 39-40, 40f
    locais da, 46
Blastoderma, 6
Blastogênese, 33-34
Bolsa omental, 211, 213f
Bolsa retouterina, 266
Bolsa vesicouterina, 266
Bolsas faríngeas, 158f, 161-164
  derivadas de, 161-164
  primeira, derivadas da, 161, 162f
  quarta, derivadas da, 162f-163f, 163
  segunda, derivadas da, 161-163
  terceira, derivadas da, 162f, 163
Boveri, Theodor, 7
Bradicinina, e ductos arteriosos fechados, 327-328
Braquicefalia, 349q
Braquidactilia, 376q
Brevicollis, 347q
Brônquio traqueal, 200q
Bronquíolos, 201, 202f-203f
Bronquíolos respiratórios, 201
Brônquios
  desenvolvimento do, 200-205, 201f
  principal, 200
  secundário, 200
  segmentar, 201
Broto respiratório, 195, 197f
Broto uretérico, 245
Brotos brônquicos, 145-146, 145f, 197f, 200, 200f-201f, 244f
Brotos dos dedos, 368f-369f
Brotos dos membros, 363
  superior, 74-75
Brotos dos membros superiores, 363, 373f
Brotos pancreáticos, 219
Bulbo, 392
Bulbo cardíaco, 287f, 289-291, 289f, 292f
  circulação através do, 292f-293f, 293
  divisão do, 300, 305f

Bulbo(s) olfatório(s), 181, 402
Bulbos capilares, 445
Bulbos sinovaginais, 274
Bussulfano, como teratógeno, 479

C

Cabeça, aumento da, 409q
Cabelo, 445, 445f
Caderinas, 489, 489f
Cálcio, 163
Cálices
  desenvolvimento do, 245, 245t
  maior, 245, 246f
  menor, 245, 246f
Cálices ópticos, 418f-421f, 419
  borda dos, 423
Cálices renais, 245, 246f
Calota craniana (calvária), 346
Calvária, 346
Camada basal do endométrio, 18
Camada compacta do endométrio, 18
Camada esponjosa do endométrio, 18
Camadas germinativas
  derivadas da, 70-72, 75f, 156f
  formação da, 51-52
Câmaras aquosas, do olho, 426-427
Campos da unha, 446
  dobras da unha, 446, 446f
Canais inguinais, desenvolvimento do, 276, 277f
Canais pericardioperitoneais, 146, 147f
Canal anal, desenvolvimento do, 233-234, 236f
Canal atrioventricular
  circulação através do, 292f-293f, 293, 295f
  desenvolvimento do, 293, 293f
  divisão do, 293-294, 293f, 295f
Canal basifaríngeo, 400q
Canal central da medula espinhal, 382
Canal cervical, 18
Canal de Nuck, 278
Canal nasopalatino, 182-183
Canal neural, 381
Canal notocordal, 58
Canal radicular, 449
Capa citotrofoblástica, 63-64, 109
Capacitação, 26
Cápsula do cristalino, 426
Cápsula interna, 402
Cápsula óptica cartilaginosa, 429f, 430
Capsulina, desenvolvimento do baço e, 221
Carbonato de lítio, efeitos fetais de, 473t, 480
Carboxiemoglobina, tabagismo e, 476

Carpo, 370f
Cartilagem
  arco faríngeo, derivados da, 159, 159f
  aritenoide, 160t
  desenvolvimento da, 337-341
  desenvolvimento ósseo e, 337-341
  histogênese da, 339
  paracordal, 345
Cartilagem corniculada, 160t
Cartilagem cricoide, 160t
Cartilagem cuneiforme, 160t
Cartilagem da tireoide, 160t
Cartilagem de Meckel, 159
Cartilagem elástica, 339
Cartilagem hialina, 339
Cartilagens da laringe, 196
Cataratas congênitas, vírus da rubéola e, 425f, 427, 481
Cauda equina, 387
Cavidade, corpo *Ver também* cavidades específicas do corpo
  embrionária, 141-146
    divisão da, 144-146
Cavidade amniótica, 70
  formação da, 41-42, 43f
Cavidade blastocística, 33
Cavidade corporal *Ver também* cavidades corporais específicas
  embrionária, 141-146
    divisão da, 144-146, 145f
  questões de orientação clínica da, 153
Cavidade do corpo embrionário, 141-146
  divisão da, 144-146
  mesentérios, 143f, 144
Cavidade medular, 341
Cavidade nasal, desenvolvimento da, 181-182, 181f
Cavidade pericárdica, 148f
  desenvolvimento da, 289-291, 289f-290f
Cavidade timpânica, 161, 430-431
Cavidades pleurais, 148, 148f
Ceco
  desenvolvimento do, 225-226, 226f
  móvel, 231q
  sub-hepático, 230f, 231q
Celoma *Ver também* cavidades específicas do corpo
  embrionário, 70
  extraembrionário, 40f, 41-42, 42f, 44, 70, 71f, 219f, 223
  intraembrionário, 70, 71f, 73f, 141, 144f, 151, 177f, 219f
    desenvolvimento do, 60f, 62
  pericárdio, 70
Célula totipotente, 11
Células alveolares, tipo II, 205q
Células C, 163-164
Células cromafins, 386f, 412

Células da crista neural, 70-72, 438
dentes e, 446-447
derivados das, 70-72
desenvolvimento cardiovascular e, 300
e desenvolvimento do cordão espinhal, 386f
e desenvolvimento do membro, 367-370
e desenvolvimento esquelético, 346
e organogênese do timo, 163
Células de Leydig, 262
Células de Schwann, 388
Células de Sertoli, 12, 262
Células de sustentação, 262
Células deciduais, 40
Células germinativas, primordiais, 260
Células haploides, 17
Células hemopoiéticas, da medula óssea, 340-341
Células intersticiais (de Leydig), 262
Células *natural killer* (NK), "receptores inibitórios de células NK" em, 117
Células oxífilas, 163
Células parafoliculares, 163-164
Células precursoras miogênicas, 355
Células progenitoras hematopoiéticas, 62
Células sanguíneas, 62
Células satélites, 412
Células vermelhas do sangue, transferência placentária via, 116q
Células-tronco, 488, 499f
diferenciação *versus* pluripotência, 499-500
linfócitos de, 163
Células-tronco hematopoiéticas, 163, 499
Cemento, dental, 449
Cementoblastos, 449
Centro hematopoiético, 221
Centro medular, 403
Centrômero, 12
Centros de condrificação, 367
Centros de crescimento, 174
Centrum, 342
Cerebelo, 392
Chordee, 273q
Chumbo, como teratógeno, 481
Cianose, 308q-309q, 315q
Ciclo menstrual, 20f, 23-25
anovulatório, 24q
fases do, 24-25
Ciclo ovariano, 20-23, 36f
Ciclopia, 422, 423f
Ciclos reprodutivos femininos, 20
Ciliopatias, 491-492
Cílios primários, via de sinalização Shh e, 491-492
Circulação
através do coração primordial, 291-293, 292f-293f

de líquido amniótico, 127
fetal, 325, 326f, 328f-329f
neonatal, 325-330, 327f
transitória, 325-329
placentária fetal, 112
velocimetria Doppler da artéria umbilical da, 126q
placentária, 111-112, 113f-114f
fetal, 112, 113f-114f
materna, 112
porta hipofisária, 20
uteroplacentária
primitiva, 41
prejudicada, e crescimento fetal, 99
velocimetria Doppler da artéria umbilical da, 126q
Cisterna do quilo, 331, 332f
Cisto(s)
alantoico, 59q, 130q, 131f
branquial, 166f
cervical (branquial), 164q, 166f
dentígero, 453q
ducto de Gartner, 265f, 267q
ducto tireoglosso, 169q, 170f-171f
lingual, congênito, 173q
meníngeo, 390q
pulmonar, congênito, 205q
uracal, 255q, 257f
Cistos cervicais (branquiais), 164q, 166f
Cistos do alantoide, 59q, 130q, 131f
Cistos do ducto de Gartner, 265f, 267q
Cistos e fístulas linguais, congênita, 173q
Cistos e seios do ducto tireoglosso, 169q, 170f-171f
Citogenética molecular, 468q
Citomegalovírus
como teratógenos, 473t, 481
transferência placentária de, 115f
Citoplasma, 12, 17
Citotrofoblasto, 34, 39
Climatério, 23
Clitóris, desenvolvimento do, 268-270, 269f-270f
Cloaca, 70, 212f, 233
divisão da, 233, 235f
persistente, 238f
Coana, 181, 181f
primordial, 181, 181f
Coarctação da aorta, 321q, 322f
justaductal, 321q
pós-ductal, 321q, 322f
pré-ductal, 321q, 322f
Cóclea membranosa, 429f, 430
Coleção Carnegie de embriões, 7
Colesteatoma, congênita, 433

Colículo seminal, 245t
Colículo superior, 397f
Colículos inferiores, 396
Colo do útero, 18
Coloboma, 422, 423f
  da íris, 422, 423f
  da pálpebra, 428q
  palpebral, 428q
  retinocorioideano, 422
Cólon, megacólon congênito, 236q, 236f
Coluna de célula intermediolateral, 414
Coluna vertebral
  desenvolvimento da, 342-344, 343f
    estágio cartilaginoso do, 342, 344f
    estágio do, 344f
    estágio ósseo do, 342-344
  fendida, 347q
Coluna vertebral fendida, 347q, 348f
Comissura hipocampal, 402
Comissura labial, posterior, 268-270, 269f
Comissuras cerebrais, 402-403, 404f
  anterior, 402
  hipocampal, 402
Compactação, 30
Comprimento cabeça-calcanhar, 85
Comprimento cabeça-nádega (CCN), 85, 93
Comunicação intercelular, 487-490
Concepto de 10 dias, 41
Condensação, e desenvolvimento ósseo, 337-338
Condroblastos, 339
Condrócito, 339f
Condrocrânio, 345
Condrogênese, 339
Cone arterial, 300, 302f, 313q
Cone medular, 387
Conexons, 488
Conjuntiva bulbar, 427
Conjuntiva palpebral, 427
Constantino Africano de Salerno, 5
Contraceptivos, orais, efeitos fetais dos, 477
Cópula, 172, 172f
Cor triloculare biatriatrum, 311q
Coração
  defeitos congênitos do, 301
  desenvolvimento do
    inicial, 284-289, 284f-285f
    posterior, 289-301
  posição do, dobra da cabeça e, 291f
  primordial
    circulação através do, 291-293, 292f-293f
    divisão do, 293-294

sistema de condução do, 301, 303f
três câmaras, 311q
veias associadas com, desenvolvimento de embrionário, 285-288, 286f-287f
Corda tendínea, 298-300, 303f
Cordão espermático, hidrocele do, 279q, 280f
Cordão nefrogênico, 241, 242f
Cordão umbilical, 70, 124-126, 373f
inserção velamentosa do, 125f
nós verdadeiros no, 124-126, 126f
prolapso do, 124
ultrassonografia Doppler do, 124
Cordões angioblásticos, 284f
Cordões corticais, 262
Cordões gonadais, 260
Cordões hepáticos, 217
Cordões seminíferos, 261-262, 263f
Cordões tendinosos, 298-300, 303f
Cordoma, 342q
Coriocarcinoma gestacional, 121q
Coriocarcinomas, 118, 121q
Córion, 44
liso, 108f, 109, 111, 111f-112f
viloso, 108f, 109, 111f, 128f
Coriorretinite, 482, 482f
Córnea, 427
Corno maior, 160t
Corno menor, 160t
Cornos cinzentos, 384
Coroide, 422, 424f, 427
Corona radiata, 16, 22, 26
Corpo albicans, 23
Corpo caloso, 408q
agenesia de, 408q, 408f
Corpo cavernoso do clitóris, 245t
Corpo cavernoso do pênis, 245t, 268
Corpo ciliar, 421f, 423, 424f
Corpo do útero, 18
Corpo esponjoso do pênis, 245t, 268
Corpo estriado, 400
Corpo lúteo, 22-23, 40
Corpo polar, 17
Corpo vertebral, 343
Corpo vítreo, 421f, 424f, 426
Corpúsculo tímico, 163
Córtex, ovariano, 245t, 263f
Córtex cerebelar, 395
Córtex cerebral, 403
Córtex ovariano, 21f, 245t, 263f
Córtex suprarrenal, 260q, 263f
Corticosteroides, como teratógenos, 479
Cortisol, e parto, 119

Cortisona, efeitos fetais da, 479
Costelas
  acessórias, 347q
  anormalidades, vertebraais e, 348f
  cervicais, 347q
  desenvolvimento das, 344
  flutuantes, 344
  fundidas, 347q, 348f
  lombares, 347q
Costelas acessórias, 347q
Costelas cervicais, 347q
Costelas flutuantes, 344
Costelas fundidas, 347q, 348f
Cotilédones, 109-111
Coxins endocárdicos, 292f-293f
  defeitos do, 308q-309q
Crânio, desenvolvimento de, 344-346
  crescimento pós-natal de, 347
  neonato, 346-347
Crânio bífido, 403q, 405f
Craniofaringioma, 400q, 400f
Craniolacúnia, 391q
Craniossinostose, 349q, 350f
Crescimento fetal, fatores que influenciam, 99-100
Crescimento muscular, a partir das paredes laterais do corpo, 148
Cretinismo, 352q, 479
Crick, Francis, 7
Criptas tonsilares, 161-163
Criptoftalmos, 428q
Criptorquidismo, 273, 279q, 279f
Crista ectodérmica apical (CEA), 363
Crista gonadal, 241, 260, 262f
Crista neural
  derivados da, 386f
  formação da, 59, 61f
Crista terminal, 294, 295f, 299f, 303f
Crista urogenital, 242f
Cristalino, 418f, 425-426
  borda do, 426
Cristas ampulares, 428-430
Cristas bulbares, 300, 305f-306f
Cristas caudais, 145
Cristas cranianas, 145
Cristas epidérmicas, 438
Cromátide, 12
Cromatóforos, 424
Cromossomo(s), 12
  anel, 466, 467f
  deleção, 466, 467f
  duplicações, 467f, 468q
  homólogos, 459

microdeleções e microduplicações de, 468q
não disjunção de, 459, 459f, 462
ruptura, 466, 467f
sexuais, 459
constituição do, 17
pré-seleção do sexo do embrião, 29q
translocação, 466, 467f
Y, 46, XY DDS, 271
Crura diafragmática, 147-148, 147f
Culturas celulares, fetal, 102, 102f
Cumulus oophorus, 21
Cutícula, 446

D

da Vinci, Leonardo, 5
Darwin, Charles, 7
Data prevista do parto (DPP), 99
DDS ovotesticular, 271
Decídua, 109
Decídua capsular, 109, 111
Defeito do campo politópico, 460q
Defeito do septo aorticopulmonar, 313q
Defeito do septo atrioventricular, 312f-313f
Defeito no *forame primum* patente-*ostium primum*, 308q-309q
Defeito pericárdico, congênito, 145q
Defeito posterolateral do diafragma, 148q-149q, 150f
Defeitos cardíacos congênitos, 301
Defeitos congênitos, humanos, 457-486, 458f
classificação do, 457
do vírus da rubéola, 117
durante a infância, 4
fatores ambientais em, 472-484
desenvolvimento humano, períodos críticos do, 472-475, 474f, 475t
princípios da teratogênese, 472
teratógenos, 473t, 475-484
fatores genéticos em, 458-472, 458f
aneuploidia, 461q, 461f
anormalidades cromossômicas estruturais, 466
anormalidades cromossômicas numéricas, 459-465
genes mutantes em, 469-471
genes, inativação do, 460q
poliploidia, 461q, 466f
vias de sinalização de desenvolvimento, 471-472
herança multifatorial e, 484
resultado de neurulação anormal, 59q
teratologia em, 458
Toxoplasma gondii e, 408q
Defeitos congênitos cranianos, 349q
Defeitos da parede abdominal ventral, detecção do, ensaio para alfafetoproteína, 101q
Defeitos do septo ventricular, 311q, 312f-313f
Defeitos do tubo neural, 389f, 392q, 393f

Defeitos dos membros, causas dos, 374q
Defeitos septais atriais, 308q-309q, 309f-311f
Defeitos septo atriais do seio venoso, 308q-309q, 310f
Defeitos septoatriais cardíacos, 496
Deficiência da fenilalanina hidroxilase, 483-484
Deficiência mental, 411q
Deformação, definição de, 460q
Deleção, cromossômica, 466, 467f
Dente(s), 446-452, 446f
  anormalidades numéricas dos, 452q, 452f
  decíduos, 447f, 448
  desenvolvimento do, 472
  erupção dos, 448t, 449-450
  estágio de botão do, 448
  estágio de capuz do, 448-449, 448f
  estágio de sino do, 448f, 449
  incisivos centrais, 449
  manchados, 451f-452f, 453q
  mandibulares, 449
  maxilares, 449
  natais, 451q
  perda de, 448t
  permanentes, 450, 450f
  pescoço dos, 449
  raiz dos, 449, 450f
  variações na forma dos, 452
Dentinogênese imperfeita, 453q, 453f
Dermátomo, 370
Derme, 438f, 439-440
  vasos sanguíneos em, 439-440
Dermomiótomo, 337, 338f
Desenvolvimento embrionário
  controle do, 72-74
  definição do, 72
  estágios do, 2, 2f-3f
  fases do, 69-70
  oitava semana, 84-85, 84f-86f
  quarta semana, 74-75, 77f-81f
  quinta semana, 75-78, 82f
  sétima semana, 78-84, 83f
  sexta semana, 78, 83f
Desenvolvimento folicular, 21-22
Desenvolvimento humano, 1-10
  primeira semana do, 11-37, 36f
  problemas de orientação clínica, 9
  segunda semana do, 39-50
    questões de orientação clínica, 49-50
  terceira semana do, 51-67, 52f
  quarta à oitava semanas do, 69-89
  biologia molecular do, 7-8
Desenvolvimento pré-natal, estágios do, 2f-3f

Desenvolvimento sexual, distúrbios do, 270q-271q
Deslocamento atlantoaxial, 349q
Desvio ventriculoperitoneal, hidroanencefalia, 410q
Determinação do sexo, 260-261
  cromossômica e genética, 260
Dextrocardia, 307q, 307f
Dezessete a vinte semanas, 95-96, 96f
Di-hidroestreptomicina, como teratógeno, 478
Diáfise, 350
Diafragma
  acessório, 151q
  alterações posicionais do, 148
  ausência congênita do, 359q
  crura do, 147-148, 147f
  defeito posterolateral do, 148q-149q, 150f
  desenvolvimento do, 146-148
  eventração do, 149q, 150f
  inervação de, 148
  mesentério dorsal do esôfago, desenvolvimento do diafragma do, 147-148
  primordial, 147
  questões de orientação clínica do, 153
  tendão central de, 70, 147, 147f
    primórdio, 144f, 145, 147
Diagnóstico genético pré-implantação, 34q
Diagnóstico pré-natal, não invasivo, 102
Diâmetro biparietal, 93
Diazepam, utilização durante a gravidez, 480
Diencéfalo, 396-400, 398f, 401f-402f
Dietilestilbestrol (DES), como teratógeno, 473t, 477
Difalia, 274q
Diferenciação, 70
  células-tronco e, 499-500
  desenvolvimento ósseo e, 337-338
Difusão facilitada, via de transferência placentária, 114-115
Difusão simples, transferência placentária via, 114-115
Dígitos supranumerários, 376q
Dilatação, 119, 120f
Dimerização, 493-494
Dióxido de carbono, transferência placentária do, 115f
Disco embrionário, 6, 41, 70
  bilaminar, 43f, 44, 57f
  formação do, 41-42, 43f
  trilaminar, 51
    formação do, 53f
Disco intervertebral, 342
Disco óptico, 419, 419f-420f, 421
  edema do, 427q
Discos intercalares, 359
Disgenesia gonadal, mista, 273q
Disistogênese, 460q
Dismorfologia, 460q

Dispermia, 26q, 66q
Displasia, 460q
Displasia do desenvolvimento do quadril, 377q
Displasia ectodérmica congênita, 441, 460q
Dissomia uniparental, 470-471
Distrofia muscular, 102
Divertículo
  hepático, 217
  hipofisário, 397
  ileal, 231q, 232f
  laringotraqueal, 195-196, 196f
  metanéfrico, 245, 248f
  traqueal, 200q
Divertículo hepático, 217
Divertículo hipofisário (bolsa de Rathke), 397
Divertículo ileal, 231q, 232f
Divertículo laringotraqueal, 195-196, 196f
Divertículo metanéfrico, 245, 248f
Divertículo traqueal (brônquio traqueal), 200q
Divisão epaxial, de miótomos, 357
Divisão hipaxial, de miótomos, 357
Dobra da cabeça, 70, 72f-73f
  sistema cardiovascular e, 291f
Dobra da cauda, 70, 74f
Dobras laterais, 70, 73f
Dobras traqueoesofágicas, 195-196, 198q
Doença cardíaca cianótica, 313q
Doença da membrana hialina, 205q
Doença de Minamata, 480-481
Doença hemolítica do recém-nascido, 101, 116q
  transfusão fetal para, intrauterina, 103
Doença renal displásica multicística, 251, 254f
Doenças renais císticas, 251, 254f
Dolly (ovelha clonada), 8
Drogas
  como teratógenos, 476-480
  doses de, 475
  ilícitas, efeitos fetais do, 99, 480
  teste, em animais, 476q
  transferência placentária do, 115f, 116-117
Drogas ilícitas, efeitos fetais da, 480
Drogas psicotrópicas, efeitos fetais das, 480
DSA do *ostium secundum*, 308q-309q
DSV em "queijo suíço", 311q
Ducto(s)
  alveolar, 203f, 204
  biliar, desenvolvimento do, 215f, 217
  cístico, 217
  do epidídimo, 264
  ejaculatório, 245t
  Gartner, 245t

genital, 262-264
hepático, acessório, 218q
linfático
desenvolvimento do, 331, 332f
direito, 332f
mesonéfrico, 243
derivados adultos e remanescentes vestigiais do, 266q-267q
onfaloentérico, 223
pancreático, 219
paramesonéfrico
derivados adultos e remanescentes vestigiais do, 245t
desenvolvimento do, 263-264
remanescentes do, 267q
semicircular, 428-430
submandibular, 174
torácico, desenvolvimento do, 331, 332f
Ducto arterioso, 319f-320f
constrição de, 327
e ligamento arterioso, 330
fechamento do, 330f
patente, 330f, 331q
Ducto biliar, 215f, 217
Ducto cístico, 217
Ducto coclear, 430
Ducto de Gartner, 245t, 265f
Ducto deferente, 16, 25, 245t, 264
Ducto ejaculatório, 245t
Ducto endolinfático, 428, 430f
Ducto nasolacrimal, 177, 428
atresia do, 180q
Ducto onfaloentérico, 70, 144-145, 223
Ducto pancreático, 219
Ducto paramesonéfrico
derivados adultos e remanescentes vestigiais do, 245t
desenvolvimento do, 263-264
no sexo feminino, 267q
no sexo masculino, 267q
remanescentes do
sistema genital feminino e, 264
Ducto reuniens, 430
Ducto submandibular, 174
Ducto torácico, desenvolvimento do, 331, 332f
Ducto venoso, 285, 287f, 329
Ductos alveolares, 203f, 204
Ductos genitais
desenvolvimento do, 262-264, 265f-266f
feminino, 264-266
masculino, 264
remanescentes vestigiais de embrionário, 266
Ductos hepáticos acessórios, 218q
Ductos lactíferos, 442, 443f

Ductos linfáticos
desenvolvimento dos, 331, 332f
direito, 332f
Ductos mesonéfricos, 243
derivados adultos e remanescentes vestigiais dos, 245t
remanescentes dos
no sexo feminino, 267q
no sexo masculino, 266q
Ductos semicirculares, 428-430
Dúctulos eferentes, 264
Duodeno, desenvolvimento de, 214, 215f
Duplicações, cromossômicas, 467f, 468q
Dura-máter, 385

E

Ectoderma, embrionário, 52, 70-72
derivados de, 75f
Ectopia intersticial, 279q
Ectopia renal, cruzada, 250, 253f
Ectopia renal cruzada, 250, 253f
Ectopiacardíaca, 307q, 308f
Edwards, Robert G, 7
Egípcios, visão antiga da embriologia nos, 4
Eletrólitos, transferência placentária de, 115f, 116
Embrião(ões), 371f
12 dias, 41, 41f-42f
14 dias, 44, 45f
16 dias, 54f
21 dias, 61f
4, 5 semanas, 157f
aborto espontâneo do, 49q, 472
anormal, 34q
cego, 466q
criopreservação de, 30q
desenvolvimento dos membros do, 372f
dobras do, 70, 71f, 142f
sistema cardiovascular e, 291f
estágios de desenvolvimento em, critérios para estimativa, 76t
exame de ultrassonografia do, 88q
extremidade caudal de, 74f
genótipo de, 475
"inviável", 466q
movimentos espontâneos do, 78
origem do, 44f
transferência do, 30q, 31f
Embrioblasto, 30, 41
Embriofetoscopia transabdominal com agulha fina, 103
Embriologia
aplicada, 4
na Idade Média, 5, 5f
na Renascença, 5-7, 6f

significância da, 4
termos descritivos em, 8, 9f
visão antiga sobre, 4-5
Embriologia aplicada, 4
Êmese biliosa, 228q
Eminência caudal, 70, 74-75, 84
Eminência hipofaríngea, 172, 172f, 196
Eminência mediana, 398-400
Encéfalo
anterior, 74-75, 396-403, 401f
defeitos congênitos do, 403, 405f-407f
desenvolvimento do, 392-403
período crítico do, 472
posterior, 392-396
primordial do, 70
Encefalocele, 403q, 405f
Endocárdio, 289, 289f-290f
Endoderma, embrionário, 52, 72
derivados do, 75f
Endométrio, 18, 20f, 23-24
Entrada da laringe, 195-196
Epiblasto, 41, 52
Epicárdio, 289, 289f-290f
Epiderme, 437-439, 438f
Epidídimo, 16, 245t, 266q
apêndice do, 245t, 265f, 266q
desenvolvimento do, 264
Epigênese, 6
Epigenética, 497-499, 497t, 498f
Epiglote, desenvolvimento da, 196
Epispádias, 255q, 273q
Epitálamo, 396
Epitélio do cristalino, 425
Epitélio do esmalte, 448-449
Epitélio endometrial, 34
Epitélio olfatório, 181
Eponíquio, 446
Epoóforo, 245t, 267q
ducto do, 245t
Eritroblastose fetal, 101, 453
Eritropoiese, 94-95, 97
Escafocefalia, 349q
Esclera, 424f, 427
Esclerótomos, 342
Escroto, desenvolvimento do, 245t, 268
Esmalte, 446-447, 447f, 449, 449f
Esôfago
desenvolvimento do, 210
mesentério dorsal do, desenvolvimento do diafragma a partir do, 147-148, 147f
músculos estriados do, 160t
Espaço interviloso, 41, 63-64, 111, 113f

Espaço intrarretinal, 421, 421f, 424f
Espaço perilinfático, 429f, 430
Espaço subaracnoide, 385
Espaços celômicos, 62
  extraembrionário, 40f, 41-42
Espermatozoide, 1, 16f
  capacitado, 26
  maduro, 12
  maturação do, 26
  móvel, 25-26
  transporte do, 25-26
Espermátides, haploide, 12
Espermatócitos primários, 12
Espermatócitos secundários, 12
Espermatogênese, 12-17, 13f, 16f
Espermatogônia, 12, 262
Espermiogênese, 12, 16f
Espinha bífida, 347q, 390f-391f
  cística, 390q, 458
  com meningocele, 389f
  com meningomielocele, 389f, 390q, 391f
  oculta, 390q
Esplancnopleura, 62
Esqueleto
  apendicular, desenvolvimento de, 349-350, 351f
  axial, desenvolvimento de, 342-347
  cardíaco, 301
Esqueleto apendicular, desenvolvimento do, 349-350, 351f
Esqueleto axial, 62
  desenvolvimento do, 342-347
Esqueleto cardíaco, 301
Esquizencefalia, 471t
Estágio alveolar, da maturação pulmonar, 202f-203f, 204-205
Estágio canalicular, da maturação pulmonar, 201, 202f-203f
Estágio cartilaginoso, desenvolvimento vertebral do, 342, 344f
Estágio de broto, do desenvolvimento do dente, 448
Estágio de capuz, do desenvolvimento do dente, 448-449, 448f
Estágio de saco terminal (24 semanas ao período fetal tardio), maturação dos pulmões do, 201-202, 202f
Estágio de sino, do desenvolvimento do dente, 448f, 449
Estágio indiferente do desenvolvimento sexual, 260
Estágio placentário, do trabalho de parto, 119
Estágio pseudoglandular (5 a 17 semanas), maturação dos pulmões do, 201, 202f-203f
Estenose anal, 237, 238f
Estenose aórtica, 315q
Estenose aquedutal, congênita, 409q
Estenose da válvula pulmonar, 313q
Estenose do esôfago, 211q
Estenose duodenal, 214q
Estenose infundibular, 313q
Estenose pilórica, hipertrófica, 211q
Estenose pilórica hipertrófica, 211q, 214f

Estenose traqueal, 199q
Esterno
  anomalias do, 348q
  desenvolvimento do, 344
Estômago
  desenvolvimento do, 211, 212f-213f, 222f
  mesentérios do, 211, 212f-213f
  rotação do, 211, 212f-213f
Estomodeu, 70, 174, 175f-177f, 209
Estrato germinativo, 438, 438f
Estrato lúcido, 438
Estreptomicina, surdez e, 478
Estribo, 160t
  fixação congênita do, 432
Estrógenos, 21-22, 23f
  e parto, 119
Estroma, 424, 427
Estudos espectrofotométricos, 101
Etisterona, evitar na gravidez, 477
Eventração, do diafragma, 149q, 150f
Expressão facial, músculos da, 160t, 181
Expulsão, estágio do trabalho de parto, 119, 120f-121f
Extrofia da bexiga, 255q, 257f-258f

F

Fabricius, Girolamo (Fabricius de Aquapendente), 5
Face, 155-193
  desenvolvimento da, 174-179, 175f-177f
  questões de orientação clínica de, 191-192
Falo, primordial, 267
  derivados adultos e remanescentes vestigiais do, 245t
Faringe, constritores da, 160t
Fármacos hipoglicêmicos, efeitos fetais dos, 479
Fármacos para tireoide, como teratógenos, 479-480
Fase lútea, do ciclo menstrual, 24
Fase proliferativa, do ciclo menstrual, 24
Fator de angiogênese, 21
Fator de crescimento transformador ß (TGF-ß), 34-35, 490-491, 491f
Fator de transcrição hélice-alça-hélice básico (hHLH), 497
Fator neurotrófico derivado da glia (GDNF), desenvolvimento renal e, 246-247
Fator(es) de crescimento de fibroblastos, desenvolvimento do sistema digestório e, 209
Fatores ambientais, e defeitos congênitos, 472-484
Fatores de crescimento, 494, 497
Fatores de transcrição, 74, 471, 488, 496-497
  desenvolvimento ósseo, 339f
  e desenvolvimento placentário, 109-111
  genes *PAX*, 496-497
Fatores genéticos, e retardo do crescimento, 100
Fatores maternos, como teratógenos, 483-484
Fatores mecânicos, como teratógenos, 484
Fecundação, 24, 28f, 29, 36f

Feixe atrioventricular, 303f
Fenda laringotraqueoesofágica, 199q
Fendas faciais, 186q, 191f
Fendas labial e palatina, 183q-184q, 186f-190f
Fenilcetonúria, efeitos fetais da, 483-484
Fenitoína, como teratógeno, 473t, 475, 478-479, 478f
Fenótipos, 459, 462
Fertilidade, sexo masculino, 26q
Fertilização *in vitro*, 7, 26
  transferência de, 30, 31f
Fertilização *in vivo* assistida, 30q
Feto
  aborto espontâneo do, 49q
  comprimento do pé do, 97-98
  determinação do sexo do, 270q-271q, 271f
  estado do, avaliação do, procedimentos para, 100-103
  medições e características do, 93
  metabolismo em, erros inatos do, 102
  monitoramento do, 103
  viabilidade do, 93q
Fetoscopia, 103
Fibras de Purkinje, 359
Fibras do músculo cardíaco, 359
Fibras primárias do cristalino, 424f-425f, 425
Fibrocartilagem, 339
Fígado
  anomalias do, 218q
  desenvolvimento do, 215f, 217, 218f
  ligamento redondo do, 329, 329f
  peritônio visceral do, 217
  primórdio do, 217
Filamentos terminais, 387
Fissura coroide, 400
Fissura mediana ventral, 384
Fissuras da retina, 418f, 419, 420f
Fístula
  anoperineal, 236-237, 238f
  cervical (branquial), 164q, 165f
  em agenesia anorretal, 237, 238f
  lingual, 173q
  onfaloentérica, 231q, 233f
  traqueoesofágica, 198q, 199f-200f
  úraco, 255q, 257f
Fístula anoperineal, 236-237, 238f
Fístula cervical (branquial), 164q, 165f
Fístula do seio piriforme, 164q
Fístula onfaloentérica, 231q, 233f
Fístula traqueoesofágica, 198q, 199f-200f, 210q
Fístulas auriculares, 433
Fístulas pré-auriculares, 433, 434f
Flemming, Walter, 7

Flexura cervical, 392
Flexura do mesencéfalo, 392
Flexura pontina, 392
Flexuras, encéfalo, 392
Flexuras encefálicas, 392
Focomelia, 374q, 480, 480f
Folículo maduro, 21
Folículo primário, 21
Folículo primordial, 17, 21f
Folículo secundário, 21
Folículos da tireoide, 169
Folículos ovarianos
  desenvolvimento de, 245t
  primordial, 95
Fontanelas, 346
Forame cego, da língua, 168f, 169, 172f
Forame de Morgagni, herniação através, 151q
Forame interventricular, 298, 302f-303f
Forame oval, 296f-299f, 326, 330
Forame oval patente, 308q-309q, 310f-311f
Forame oval patente à sonda, 308q-309q, 309f
Forame primário, 294, 295f-297f
Forame secundário, 295f
Formação da bile, 217
Formação da urina, fetal, 94-95
Formação de pigmento, 439
Formação do osso endocondral, 337-338
Formação óssea intramembranosa, 337-338
Fossa incisiva, 182-183, 183f
Fossa oval, 298f, 330, 330f
Fosseta anal, 209, 210f, 233, 235f
Fosseta do cristalino, 419
Fosseta nasal, 174, 177f, 181
Fosseta primitiva, 52
Fossetas mamárias, 442, 443f
Fossetas óticas, 74-75, 428, 429f
Fotorreceptores, 421
Frênulo dos pequenos lábios, 268-270, 269f
Frouxidão articular, generalizada, 377q
Fundo, 18

G

Galactosemia, congênita, 427
Galeno, Cláudio, 5
Gamaglobulinas IgG, transferência placentária da, 115f
Gametas, 11-12, 16f
  anormal, 18q
  comparação de, 17
  transporte de, 25-26
  viabilidade de, 26
Gametogênese, 11-12

anormal, 12q, 15f
normal, 13f
Gânglio (gânglios)
autônomos, 412
espinhal, 384-385
desenvolvimento do, 384-385, 386f-387f
pré-aórtico, 414
trigêmeo, 413
Gânglio trigeminal, 413
Gânglios autônomos, 412
Gânglios espinhais, desenvolvimento dos, 384-385, 386f-387f
Gânglios pré-aórticos, 414
Gangrena, do intestino, 228q
Garrod, Archibald, 7
Gases, transferência placentária de, 115
Gastrosquise, 149q, 228q, 229f
Gastrulação, 51-52, 70-72
Geleia cardíaca, 289f-290f, 292f, 293
Geleia de Wharton, 124-126, 126f
Gêmeos
conjugados dicefálicos (duas cabeças), 138f
conjugados, 135q, 136f-138f
dizigóticos, 131, 132f, 133t
idade materna e, 130
e membranas fetais, 130-131
monozigóticos, 132-133, 133f-134f, 133t, 136f
conjugados, 135q, 137f
siameses, 135q, 136f-138f
morte precoce dos, 135q
parasitas, 138f
zigosidade dos, 135q
Genes
expressão, regulação do, 470
inativação do, 460q
mutante, 469-471
Genes de manutenção, 470
Genes homeobox (*HOX*), 471, 496
mutações em, 471t
Genes *PAX*, 496-497
Genes supressores tumorais, 498
Genética, e desenvolvimento humano, 7
Gengiva, 447f, 449
Genitália
agenesia da, 273q, 274f
ambígua, 270q-271q, 271f
externa, 94, 267-270, 269f
sexo feminino, 268-270, 269f
sexo masculino, 267-268, 269f
Genótipo do embrião, e efeitos de teratógenos, 475
Gigantismo, 352q
Ginecomastia, 443q

Glande do clitóris, 245t
Glande do pênis, 245t, 268
Glândula bulbouretral, 25, 245t, 264, 265f
Glândula hipófise, 20f, 397, 399f, 399t
Glândula pineal (corpo pineal), 397
Glândula prostática, 25
  desenvolvimento da, 245t, 264, 267f
Glândula tireoide
  agenesia da, 172q
  desenvolvimento da, 168-169, 168f
  ectópica, 169q, 171f
  histogênese da, 163-164, 169
  istmo da, 168-169, 169f
  sublingual, 169q
  tecido acessório da, 171f
  tecido lingual da, 169q
Glândulas adrenais (suprarrenais), desenvolvimento da, 243f-244f, 247f, 259-260, 259f
Glândulas genitais, auxiliar, no sexo feminino, 266
Glândulas lacrimais, 428
Glândulas mamárias, 442, 443f
  aplasia das, 444q
  ausência das, 444q
  rudimentares, 442
Glândulas paratireoides, 162f, 163
  ectópica, 168q
  histogênese da, 163-164
  número anormal da, 168q
Glândulas parauretrais, 245t, 266
Glândulas parótidas, desenvolvimento das, 174
Glândulas salivares, desenvolvimento das, 174
Glândulas sebáceas, 440
Glândulas seminais, 25, 264
Glândulas submandibulares, 174
Glândulas sudoríparas, 440, 440f
  apócrina, 440
  écrina, 439f, 440
Glândulas suprarrenais
  desenvolvimento das, 243f-244f, 247f, 259-260, 259f
  medula das, 259f
Glândulas uretrais, 266
Glândulas vestibulares maiores, desenvolvimento da, 245t
Glaucoma, congênito, 425f, 426q
Glioblastos, 383-384
Glomérulo, 246
Glossosquise, 174q
Glote, primórdio, 196
Gônada(s)
  desenvolvimento da, 260-262, 261f
  indiferente, 260
    derivados adultos e remanescentes vestigiais da, 245t
Gonadotrofina coriônica humana (hCG), 22, 40

Gordura branca, 98
Gordura marrom, 96
Graaf, Regnier de, 5-6
Grandes artérias, transposição da, 313q, 314f
Grandes lábios, 245t, 268-270, 269f
Grânulos de pigmento, 438
Gestação (gravidez), 24-25
  crescimento uterino na, 118-119, 119f
  dicoriônica, 137f
  ectópica, 46q, 47f
  múltipla, 99, 130-135 *See also* Gêmeos
    e crescimento fetal, 99
  pré-eclâmpsia em, 118, 118q
  prolongada (síndrome pós-maturidade), 99q
  sintomas de, 52q
  trimestres da, 93
  tubária, 46q, 48f
Gregg, Norman, 7
Gubernáculo, 245t, 276
Gubernáculo testicular, 245t

H

HAC *See* Hiperplasia adrenal congênita (HAC)
Harvey, William, 5
Haste de um osso, 340
Haste infundibular, 398
Hastes ópticas, 418f, 419
Hedgehog, 491-492, 492f
  sonic, 73
Hematoma, 121
Hematopoiese, 217
Hemimelia, 374q
Hemisférios cerebrais, 400, 403f
  ausência congênita, 410q
Hemivértebra, 347q
Hemofilia, 102
Herança multifatorial, 301, 484
Hermafroditismo, 272f
Hérnia
  diafragmática, congênita, 148q-149q, 151f-152f
    e displasia do pulmão, 206q
  epigástrica, congênita, 149q
  hiatal, congênita, 151q
  hiato esternocostal, herniação através, 151q
  inguinal, congênita, 279q
  interna, 230f, 231q
  paraesternal, 151q
  retroesternal, 151q
  umbilical, 228q
Herniação umbilical fisiológica, 223, 224f
Hiato esternocostal, herniação através, 151q
Hibridização fluorescente *in situ* (FISH), 468q
Hibridização genômica comparativa (CGH), 468q
Hidantoína fetal, 478-479
Hidátide (de Morgagni), 245t, 267q
Hidranencefalia, 410q
Hidrocefalia, 409q, 409f-410f
Hidrocele, 279q, 280f

Hidrocele escrotal, 279q, 280f
Hidronefrose, 249q
Higroma cístico, 333q, 333f, 442
Hilo, do rim, 248-249
Hímen, 245t, 266, 274, 276f
Hiperdiploide, 461
Hiperpituitarismo, 352q
Hiperplasia adrenal congênita (HAC), 260q, 260f, 271f, 477f
Hiperplasia suprarrenal congênita, 469, 477f
Hipertricose, 445q
Hipoblasto, 34-35, 41
Hipodiploide, 461
Hipófise faríngea, 400q
Hiponíquio, 446, 446f
Hipoparatireoidismo congênito, 167q
Hipoplasia da tireoide, 167q
Hipoplasia do esmalte, 451q, 451f-452f
Hipospádia, 273q, 273f
Hipospádia glandular, 273
Hipospádia peniana, 273
Hipospádias penoescrotais, 273
Hipospádias perineais, 273
Hipotálamo, 20, 20f, 397
Hipotelorismo, 410q
Hipótese do crescimento conal, de transposição das grandes artérias, 313q
Hipotireoidismo, 169q, 352q
His, Wilhelm, 7
Histonas, 498
  acetilação de, 498, 498f
  metilação de, 498
Holoprosencefalia, 410q, 410f, 422, 471, 471t
  mutações *SHH* e, 491
Hormônio anti-Mülleriano, (HAM), 262
Hormônio folículo-estimulante (FSH), 20, 20f, 23f
Hormônio liberador de corticotrofina, e parto, 119
Hormônio luteinizante (LH), 20, 20f, 23f
  produção do, pico do, 22
Hormônios

masculinizantes, 264
transferência placentária do, 115f, 116
Humor aquoso, 424f, 426

I

Ictiose, 441, 441f
arlequim, 441
lamelar, 441
Idade
adulta, definição de, 4
concepcional, 87q
embrionária, 87q
estimativa de, 87q
fecundação, 87q
fetal, estimativa de, 93, 93t
gestacional, 93
avaliação ultrassonográfica, 87q
estimativa de, 87q
materna
e anormalidades cromossômicas, 463, 464t
gêmeos dizigóticos e, 130
óssea, 350q
Idade Média, embriologia na, 5, 5f
Ilhas sanguíneas, 62, 284f
Ilhotas pancreáticas, 219
Imagem por ressonância magnética (IRM), para avaliação fetal, 103, 103f
Implantação
de blastocisto, 46-48
conclusão da, 39-40, 40f
locais da, 46
inibição da, 49q
Imunoproteção, da placenta, 117-118
Inativação de genes, 460q
Inativação do X, 460q
Inchaço lingual, 172
Inchaços das aritenoides, 196, 198f
Indometacina, e fechamento do ducto arterioso, 328
Indução recíproca, 246

Induções, 72-73
Infância, 2
Infância, 2
Infundíbulo, 18, 25, 397-398
Inibição lateral, 496
Inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA), como teratógeno, 479
Inibidor da maturação do oócito, 17
Inibidores seletivos da recaptação de serotonina, 480
Injeção intracitoplasmática de espermatozoides, 30q
Inserção velamentosa, do cordão umbilical, 125f
Insulina, 99
  efeitos fetais da, 479
  secreção da, 219
Interações teciduais, 72
Intersexo complexo ou indeterminado, 278q
Intestino(s)
  alças do, retração do, 224-225
  atresia do, 231q
  duplicação do, 233q, 234f
  estenose do, 231q
  fixação do, 224-225, 225f
  gangrena do, 228q
  retorno ao abdome, 223f
  rotação do, 223f
Intestino anterior, 70, 210-221
Intestino anterior, padronização dorsoventral de, 197f
Intestino grosso, lado esquerdo (não rotação do intestino médio), 228q, 230f
Intestino médio, 70
  alça
    herniação do, 223-224, 223f
    rotação do, 223f, 224
  anomalias do, 228q
  derivados do, 221
  não rotação do, 228q, 230f
  rotação reversa do, 229q
  vólvulo do, 228q
Intestino posterior, 70
  derivados do, 233

Intestino primitivo, 209, 210f
Intumescências labioescrotais, derivados adultos e remanescentes vestigiais da, 245t
Invaginação basilar, 349q
Inversão, cromossômica, 468q
Inversão paracêntrica, 468q
Inversão pericêntrica, 468q
Íris, 423
  coloboma da, 422, 423f
  coloração da, 424q
Isocromossomos, 467f, 469q
Isquemia, 24

J

Janela aórtica, 313q
Junção aorticoventricular, 306f
Junção cemento-esmalte, 449
Junção craniovertebral, anomalias na, 349q
Junções aderentes, 489
Junções comunicantes, 488-489, 488f

L

Lábio, fenda, 183q-184q, 186f-190f
Labirinto membranoso, primórdio do, 428-430, 429f-430f
Labirinto ósseo, 430
Lacunas, 24, 41
Lamelas concêntricas, 339-340
Lâmina dentária, 447, 447f
Lâmina labiogengival, 178-179
Lâmina terminal, 402
Lanugo, 95-97, 445
Laringe
  desenvolvimento da, 196, 198f
  músculos intrínsecos da, 160t
Lejeune, Jérôme Jean Louis, 7
Lenz, Widukind, 7
Leptomeninges, 385
Levan, Albert, 7
Ligamento(s)

do martelo, anterior, 160t
esfenomandibular, 160t
esplenorrenal, 221
estilo-hioide, 160t
falciforme, 217
hepatoduodenal, 217
hepatogástrico, 217
largo, 266, 268f
ovariano, 245t, 278
periodontal, 449
redondo
do fígado, 329, 329f
do útero, 245t, 278
umbilical, 255, 257f
medial, 327f, 330
Ligamento arterioso, 319f-320f, 330, 330f
Ligamento esfenomandibular, 160t
Ligamento esplenorrenal, 221
Ligamento estilo-hióideo, 160t
Ligamento falciforme, 217
Ligamento hepatoduodenal, 217
Ligamento hepatogástrico, 217
Ligamento largo, 266, 268f
Ligamento ovariano, 245t, 278
Ligamento periodontal, 449
Ligamento redondo
do fígado, 329, 329f
do útero, 245t, 278
Ligamento redondo, 327f
Ligamento umbilical medial, 327f, 330
Ligamento umbilical mediano, 58, 255, 257f
Ligamento venoso, 329, 329f
Ligamentos sacrococcígeos, 357
Ligantes indutores de apoptose, 118
Linfangioma cístico, 442
Linfedema, congênito, 333q
Linfócitos, 163
desenvolvimento dos, 331-332

Linfonodos, desenvolvimento dos, 331
Língua
  anomalias congênitas da, 173q
  bífida ou fendida, 174q
  derivados dos arcos da, 172f
  desenvolvimento da, 172-173, 172f
  músculos da, 358
  papilas da, 172f
  presa, 173q, 173f
  sulco terminal da, 172, 172f
  suprimento nervoso da, 172f, 173
Linha alba (linha anocutânea), 233
Linha anocutânea (linha branca), 233
Linha pectínea, 233
Linha primitiva, 52-54, 53f-54f, 70
  destino da, 54, 55f
Líquido amniótico, 100, 126-127
  circulação do, 127
  composição do, 127
  deglutição do, 127
  distúrbios do, 129q *See also* Oligoidrâmnio Polidrâmnio
  significância do, 127-129
  volume do, 127
Líquido cerebrospinhal (FCE), formação do, 385
Lóbulo, 432, 432f

M

Macroglossia, 173q
Macrostomia, 186q
Mães substitutas, 30q
Malformação, definição de, 460q
Malformação de Arnold-Chiari, 411q
Malformação de Chiari, 411q, 411f
Mall, Franklin P, 7
Malpighi, Marcello, 6
Mamas
  aplasia da, 444q
  aumento da, 442, 443f

ausência da (amastia), 444q
supranumerária, 444q, 444f
Mamilos, 442
ausência de (atelia), 444q
invertido, 444q
supranumerário, 444q
Mancha vinho do Porto, 442, 442f
Mão
bifurcada, 375f
malformações de divisão da mão, 375q
Martelo
ligamento anterior do, 159, 160t
formação do, 159, 160t
Mastigação, músculos da, formação da, 159, 160t
Matriz óssea, 339
McBride, William, 7
Meato acústico externo, 164, 177, 431, 431f
atresia do, 433, 434f
ausência do, 433, 434f
Mecônio, 127, 237
Mediastino, primordial, 146
Medula espinhal
alterações posicionais da, 387, 387f
canal central da, 382
defeitos congênitos da, 388q
desenvolvimento da, 382-388, 383f-384f, 386f
em neonatos, 387
Megacisto congênito, 255q, 257f
Megacólon congênito, 236q, 236f
Meiose, 12
erros em, idade materna e, 463-464
representação da, 14f
Melanina, 419-421, 424f, 445
na íris, 424
Melanoblastos, 438, 438f, 445
Melanócitos, 438f, 439
Membrana acrossômica, 26
Membrana alveolocapilar, 202f, 204

Membrana amniocoriônica, 108f, 111, 112f-113f
ruptura da, 129q
Membrana anal, 233, 269f
Membrana bucofaríngea, 58, 70, 209
Membrana cloacal, 58, 70, 209, 233, 258f, 267
Membrana exocelômica, 41
Membrana placentária, 99, 113-114, 122f-123f
transferência através, 115f
Membrana plasmática, 26
Membrana pupilar, 424f, 426
persistente, 424f, 426q
Membrana sinovial, 342
Membrana timpânica, 431-432
Membrana urogenital, 235f, 267
Membranas faríngeas, 161, 164
Membranas fetais
após o nascimento, 109, 121, 122f-123f
desenvolvimento da, 108f
gestações múltiplas e, 130-131
questões de orientação clínica da, 138-139
Membranas pleuropericárdicas, 145-146, 145f
Membranas pleuroperitoneais, 146-147, 146f-147f, 148q-149q
Membro(s)
defeitos congênitos do, 372-374, 374f-375f
desenvolvimento do, 363-378, 366f, 372f
embriões humanos, 364f
estágios finais do, 367-372
estágios iniciais do, 363-367, 365f-367f
questões de orientação clínica, 377-378
inervação cutânea do, 367-371
movimentos, 95
músculos do, 358
suprimento sanguíneo do, 371-372
Mendel, Gregor, 7
Meninges, 385
Meninges espinhais, 385
Meningocele
com espinha bífida, 389f

imagens por ressonância magnética do neonato com, 407f
Meningoencefalocele, 403, 406f
Meningomielocele, 391q
Meningomielocele lombossacral, 390q
Menopausa, 17, 23
Mercúrio, orgânico, como teratógeno, 480-481
Meroencefalia, 381q, 389f, 406q, 407f
Meromelia, 372-374, 374q, 374f, 475, 480
Mesencéfalo, 396, 397f
Mesênquima, 52, 427
condensado, 341-342
desenvolvimento ósseo, 337-338
Mesênquima condensado, 341-342
Mesentério(s), 143f, 144
definição de, 144
do estômago, 211, 212f-213f
questões de orientação clínica do, 153
ventral, 217
Mesocárdio, 291
dorsal, 290f
Mesoderma, 417
embrionário, 52, 72
derivados do, 75f
esplâncnico extraembrionário, 44
extraembrionário, 40f, 41, 44
intermediário, 61
intraembrionário, 337
lateral, 61
paraxial, 61, 337
pré-cordal, 54-55
somático, 62
somático extraembrionário, 44
Mesonefro, 243, 243f-244f
Mesovário, 262, 267q
Metabolismo, placentário, 114
Metadona, efeitos fetais da, 480
Metáfase, 14f
Metanefro, 245-247

Metencéfalo, 395-396, 395f
Metilação do DNA, 498
Metilmercúrio, 473t, 480-481
Metotrexato, como teratógeno, 473t, 479
Microcefalia, 349q, 408q, 408f, 469, 476
Microdeleção, 468q
Microduplicação, 468q
Microftalmia, 422
Micróglia (células microgliais), 384
Microglossia, 174q
Micromelia, 480
Micropênis, 274q
MicroRNAs, 499
Microstomia, 184q
Microtia, 433, 434f
Microtia por dismorfismo craniofacial, 479
Mielencéfalo, 392-395
Mielinização, das fibras nervosas, 387-388, 388f
Mielosquise, 391q, 391f
Mioblastos, 355, 357
Mioblastos cardíacos, 359
Miocárdio, 289, 289f-290f
Miofibrila, 356-357
Miofilamentos, 356-357
Miogênese
  indução da, 355
  redes de regulação de genes, 358f
Miométrio, 18
Miótomo sacrococcígeo, 357
Miótomos, 356f, 357
Miótomos cervicais, 357, 359f
Miotubos, 355
Mitocôndria, 17
Mitose, 17
Mittelschmerz, e ovulação, 23q
Mola hidatiforme, 66q, 66f
Molares em amora, 452
Moléculas de adesão celular, 489-490

neural, 489
Monóxido de carbono, transferência placentária do, 115, 115f
Monte pubiano, 268-270, 269f
Moore, Keith L, 7
Morfogenes, 363-366, 471, 487-488, 490-493
Morfogênese, 52, 69
ramificação, 204, 246-247
Morte celular programada (apoptose), 367, 376q
Mosaicismo, 33q, 271, 463-464, 465q
eritrócito, 132q
Movimentos respiratórios fetais (MRFs), 204-205, 204f
Músculo(s)
acessório, 361q
anomalias do, 359q
cardíaco, desenvolvimento do, 359
esquelético, desenvolvimento do, 355-358, 356f-357f
laríngeo, desenvolvimento do, 196
liso, desenvolvimento do, 358
variações nos, 360q
Músculo auricular, 160f
Músculo bucinador, 160f
Músculo ciliar, 423
Músculo digástrico, 160t
Músculo e fáscia cremastérica, 277f, 278
Músculo elevador da pálpebra superior, 427
Músculo elevador do véu palatino, 160t
Músculo estapédio, 160t, 431
Músculo milo-hióideo, 160t
Músculo orbicular dos olhos, 424f, 427
Músculo tensor do tímpano, 160t, 431
Músculos cricotireóideos, formação do, 159, 160t
Músculos da laringe, 196
Músculos eretores do pelo, 445
Músculos estilo-hióideos, 160t
Músculos estilofaríngeos, formação dos, 159, 160f, 160t
Músculos oculares, 358
Músculos papilares, 298-300, 303f
Mutação, 469

N

Não disjunção de cromossomos, 459, 459f, 462
Não rotação, do intestino médio, 228q, 230f
Narina, única, 184q
Nariz bífido, 184q
Nascimento(s)
  múltiplo, 133-135 *See also* Gêmeos
  processo de, 119
Néfron(s), desenvolvimento do, 246, 247f
Neocerebelo, 396
Neonato, 2
  pulmões do, 205q
Nervo(s)
  abducente, 413
  acessório, espinhal, 414
  arco faríngeo, 159-161, 161f
    derivados do, 160t
  auricular, 432
  coclear, 414
  corda do tímpano, 413-414, 430-431
  craniano, 160t, 412-414
    componentes eferentes viscerais especiais (branquiais) do, 159-161
  dos arcos faríngeos, 413-414
  espinhal, 412
  facial, 160t, 161, 413-414, 432
  glossofaríngeo, 160t, 161, 414
  hipoglosso, 412-413
  laríngeo, recorrente, 320, 320f
  mielinização do, 387-388
  oculomotor, 413, 427
  olfatório, 181, 414
  óptico, 414, 420f, 421
  sensorial especial, 414
  trigêmeo, 160t, 161, 173, 413, 432
  troclear, 413
  vago, 160t, 161, 414
    ramo laríngeo superior do, 160t
  vestibular, 414

vestibulococlear, 414, 430
Nervo cranianos eferentes somáticos, 412-413
Nervo da corda timpânica, 413-414, 430-431
Neurilema (células de Schwann), 388
Neuro-hipófise, 397
Neuroblastos, 396
Neurocrânio cartilaginoso, 345-346, 345f
Neurocrânio membranoso, 346, 346f
Neuroectoderma, 70-72, 417
Neuroporo caudal, 381
Neuroporo rostral, 381
Neuroporos, 74, 381
Neurulação, 58-59, 381
Nevus flammeus, 442, 442f
Nó atrioventricular, 303f
Nó primitivo, 52, 53f
Nó sinoatrial, 301, 303f
Noretisterona, evitar na gravidez, 477
Normas de nomenclatura internacional, para genes e proteínas, 488t
Nós verdadeiros, no cordão umbilical, 124-126, 126f
Notocorda, 54-58, 491
Nove a doze semanas, do período fetal, 94-95, 94f-95f
Núcleo caudado, 402
Núcleo grácil, 392
Núcleo olivar, 394f
Núcleo pulposo, 342
Núcleos cuneiformes, 392
Nutrientes, transferência placentária de, 115f, 116

O

Obstrução intestinal, congênita, 216f
Odontoblastos, 449
Odontogênese, 447, 447f
Olho(s)
bloqueio do desenvolvimento do, 422
câmara anterior do, 424f, 426
câmara posterior do, 424f, 426-427
defeitos congênitos do, 422q, 423f

desenvolvimento do, 417-428, 418f, 434-435
Oligodendrócitos, 382
Oligoidrâmnio, 129q, 205q, 479
agenesia renal bilateral e, 250, 251f
Omento menor, 217
Oncomirs, 499
Ondas ultrassônicas, efeitos fetais das, 483
Onfalocele, congênita, 226q, 227f-228f
Oócito(s), 16f, 26
maturação pós-natal do, 17
maturação pré-natal do, 17
penetração do espermatozoide, 27f
primário, 262
secundário, 17, 21f
transporte do, 25
Oogênese, 13f, 17
Oogônia, 17, 95
Oótide, 28f
Orelha
desenvolvimento da, 179f, 428-432, 429f, 435
externa, 431-432
interna, 428-430
média, 430-431, 431f
Órgão do esmalte, 447f, 448-449
Órgão vomeronasal (OVN), 181-182
Ossículos auditivos, 159f, 430-431
Ossificação, 2
centros primários da, 94, 349-350
centros secundários da, 344f
do esqueleto fetal, 95
dos ossos dos membros, 341
endocondral, 340-341, 340f, 352f
endocondral, 340f
intramembranosa, 339-340
Osso
desenvolvimento do, 337-341
ossificação intramembranosa, 339-340
histogênese da, 339

Osso cartilaginoso, desenvolvimento do, 370f
Osso hioide, 160t
Osso rádio, ausência congênita do, 375q
Osteoblastos, 340-341
Osteócitos, 339, 339f
Osteoclastos, 339-340, 450
Osteogênese, 337-338
  de ossos longos, 367
Ovários, 18-20, 20f
  descida do, 278
  desenvolvimento do, 245t, 262, 263f, 268f
  glândula intersticial do, 22
Ovulação, 17, 20-22
  ilustrações da, 22f
  mittelschmerz e, 23q
Oxazepam, utilização durante a gravidez, 480
Oxigênio, transferência placentária do, 115f

P

Padrão dos dermátomos, 439
Palato
  fenda, 183q-184q, 186f-190f
  desenvolvimento do, 180f-181f, 182-183
  primário, 180f-181f, 182
  secundário, 182-183, 183f, 185f-186f
Paleocerebelo, 396
Pálpebra(s), 97, 424f, 427
  coloboma da, 428q
  ptose congênita da, 427q, 428f
Pâncreas
  anular, 221q, 221f
  cabeça do, 219
  desenvolvimento do, 219, 220f
  ectópico, 220q
  histogênese do, 219
Pander, Heinrich Christian, 6
Papila do cabelo, 445, 445f
Papila filiforme, 172-173

Papila foliada, 172-173
Papila lingual, 172-173
Papila valada, 172-173
Papilas
  circunvaladas, 172f
  da língua, 172f
Papilas dérmicas, 438f, 439
Papilas gustativas, 172-173
Papiledema, 427
Paradídimo, 245t
Paralisia do esfíncter, espinha bífida cística, 390q
Paramétrio, 266
Parede abdominal, 70
Paroóforo, 245t, 267q
Pars intermedia, 398
Pars nervosa, 398-400
Pars tuberalis, 398
Parto, 119-129, 120f
  data prevista do, 99
  fendido, 375q
  malformações das divisões das mãos, 375q
  torto, 377q, 377f
    equinovaro, 377q, 377f
Pedículo de conexão, 41-42, 70
Pedúnculos cerebrais, 396
Peitoral maior, ausência do, 359q
Pele
  angiomas da, 442q
  classificação da, 439
  desenvolvimento da, 437-452, 438f
  glândulas da, 440-442
Pelve renal, 245t
Pênis
  bífido, 274q
  desenvolvimento do, 245t, 258f-259f, 267-268
  duplo, 274q
Pentassomia, 465q
Pequenos defeitos simples, 458

Pequenos lábios, 245t, 268-270, 269f
Pericárdio, visceral, 289, 290f
Pericôndrio, 340-341
Periderme, 437-438, 438f
Perilinfa, 430
Perimétrio, 18
Perinatologia, 100
Período da organogênese, 472, 475f, 475t
Período fetal
  9 à 12 semana, 94-95, 94f-95f
  13 à 16 semana, 95, 95f-96f
  17 à 20 semana, 95-96, 96f
  21 à 25 semana, 96, 97f
  26 à 29 semana, 97, 97f
  30 à 34 semana, 97
  35 à 38 semanas, 97-98, 97f-98f
  destaques do, 94-98
  durante a idade de fecundação, critérios para estimativa, 92t
Período intrauterino, 93
Período neonatal, 138
Período pós-natal, 1-2
Período pré-natal, 1
Períodos críticos, do desenvolvimento humano, 472-475, 474f, 475t
Períodos de desenvolvimento, 1-4
Periósteo, 340-341
Peristalse, 25
Peritônio visceral, do fígado, 217
Pérola de esmalte, 451f, 452
Perturbações, 471
Pescoço, 155-193
  questões de orientação clínica de, 191-192
Peso, nascimento
  baixo, 93q, 98q
  extremamente baixo, 93q
  tabagismo e, 476
Peso no nascimento
  baixo, 93q, 98q
  extremamente baixo, 93q

tabagismo e, 476
Piebaldismo, 442
Pili torti (pelos tortos), 445q
Pinocitose, transferência placentáriavia, 114-115
Pirâmides, 392
Placa alar, 384
Placa basal, 345
Placa coriônica, 109-111, 112f-113f
Placa neural, 58-59
para formar tubo neural, 380f
Placa notocordal, 58
Placa pré-cordal, 43f, 44, 54-55, 56f
Placa uretral, 267-268
Placa vaginal, 266
Placas das mãos, 78, 366
Placas de cartilagem epifisária (placas de crescimento), 341
Placenta, 44, 107-119
acessória, 121, 124f
acreta, 124q, 125f
anormalidades da, 124q, 125f
após o nascimento, 109, 121, 122f-123f
bidiscoide, 121
como aloenxerto, 117-118
como invasiva, estrutura do tipo tumor, 118
desenvolvimento da, 108f, 109-111
em forma de raquete, 122f-123f, 124
em raquete, 122f-123f, 124
espaço interviloso da, 111, 113f
exame da, 121, 124f
forma da, 109-111
funções da, 114-117
imunoproteção da, 117-118
metabolismo da, 114
parte fetal da, 109
parte materna da, 109
percreta, 124q, 125f
prévia, 48q, 124q, 125f
questões de orientação clínica da, 138-139

síntese e secreção endócrina na, 117
superfície fetal da, 121-124, 122f-123f
superfície materna da, 121, 122f-123f
transferência através, 114-115, 115f
através de células vermelhas do sangue, 116q
de agentes infecciosos, 117
de anticorpos, 115f
de eletrólitos, 115f, 116
de fármacos e metabólitos de fármacos, 115f, 116-117
de gases, 115
de hormônios, 115f, 116
de nutrientes, 115f, 116
de produtos de resíduos, 115f, 116
por difusão facilitada, 114-115
por difusão simples, 114-115
por pinocitose, 114-115
Placoide ótico, 428, 429f
Placoides do cristalino, 74-75, 418f, 419
Placoides nasais, 174
Plagiocefalia, 349q
Plano mediano, dobra do, 70
Pleura parietal, 201
Pleura visceral, 201
Plexo coroide, 396
e líquido cerebrospinhal, 396
Plexo de Auerbach, 236q
Plexo dos membros, 370
Plexo vascular do couro cabeludo, 84
Pluripotência, células-tronco e, 499-500
Pneumócitos, 202
Pneumonite, fístula traqueoesofágica e, 198q
Polidactilia, 376q, 376f
Polidrâmnios, 129q, 148q-149q
atresia duodenal e, 214q-215q
atresia esofágica/fístula traqueoesofágica e, 198q, 210q
Poliesplenia, 221q
Poliploidia, 461q, 466f
Ponte, 392

Populações da crista neural, 174
Portadores de translocação equilibrada, 466, 467f
Posição anatômica, 8, 9f
Pré-eclâmpsia, 118, 118q
Pregas neurais, 61f, 70, 381
Pregas uretrais, 268-270, 269f
Pregas urogenitais, derivados adultos e remanescentes vestigiais das, 245t
Primeira divisão meiótica, 12
Primórdio facial, 174
Primórdio respiratório, 195-196
Primórdio uterovaginal, 264-266
Primórdios vomeronasais, 181-182
Processo estiloide, 160t
Processo notocordal, 54-58, 56f-57f
Processo palatino mediano, 180f, 182
Processo uncinado, 219
Processo vaginal, 276
  persistente, 279q, 280f
Processos ciliares, 423, 424f, 427
Processos costais, 344
Processos mastoides, 431
Processos odontoblásticos, 449, 449f
Processos palatinos laterais, 182, 185f-186f
Proctodeu, 209, 210f, 233, 235f
Proeminência do coração, 74, 78
Proeminência frontonasal, 174, 175f-177f
Proeminência mandibular, 157f
Proeminência maxilar, 74, 157f
Proeminências nasais, 174, 178f-179f
Prófase, 12, 17
  estágios da, 14f
Progestógenos, como teratógenos, 477-478
Proliferação, controlada, 72
Pronefro, 243
Propiltiouracila, 479
Prostaglandinas, 25
  e parto, 119
Proteína quinase 3 e 1 ativada por mitógeno (MAPK 3/1), 22

Proteínas, transferência placentária das, 116
Proteínas homeobox (HOX), 496
Proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs), 490-491, 491f
  desenvolvimento cardiovascular e, 294
  e desenvolvimento dos membros, 363
  e gastrulação, 52
Proteínas quinases, 493-494
  receptor tirosina quinase, 493-494
Proteínas reguladoras do complemento, 118
Ptose, congênita, 427q, 428f
Puberdade, definição de, 4
Pulmões
  acessório, 206q
  agenesia do, 206q
  cisto do, 205q, 206f
  desenvolvimento do, 200-205
    oligoidrâmnios e, 205q
  hipoplasia, 206q
  maturação do, 201-205
    estágio alveolar (período fetal tardio de 8 anos), 202f-203f, 204-205
    estágio canalicular (16 à 25 semanas), 201, 202f-203f
    estágio de saco terminar (24 semanas ao período fetal tardio), 201-202, 202f-203f
    estágio pseudoglandular (5 à 17 semanas), 201, 202f-203f
  neonatal, 205q
  vasculatura do, 97

Q

Quadril, displasia de desenvolvimento do, 377q
Queratinização, 438
  distúrbios da, 441q
Quiasma óptico, 403
Quinase semelhante ao receptor de ativina tipo II (ChALK2), desenvolvimento cardiovascular e, 294

R

Rabdomiossarcoma alveolar, 496-497
Radiação, como teratógeno, 473t, 483
Rafe escrotal, 268
Raios digitais, 78-84, 366

Ramo comunicante branco, 414
Ramo laríngeo recorrente, 160t
Ramo laríngeo superior do nervo vago, 160t
Ramos do feixe, 301
Raquisquise, 347q
Raquitismo, 341q, 451
Reação decidual, 41
Receptor de tirosina quinase c-Met, 367
Receptores tirosina quinases, 488, 493-494
  características comuns das, 493-494, 493f
  regulação da angiogênese pelas, 494
Recesso tubotimpânico, 161, 430-431, 431f
Recessos costodiafragmáticos, 148, 148f
Rede ovariana, 262, 263f
Rede testicular, 245t, 261-262, 263f
Redes arteriocapilares, 63-64
Redes lacunares, 41, 42f
Reflexo pupilar, 97
Remodelamento da cromatina, distúrbios da, 497-498
Renascença, embriologia na, 5-7, 6f
Resíduo de produtos, transferência placentária de, 115f, 116
Respostas de piscar por sobressalto, 96
Respostas reflexas, 78
Retardo da anáfase, 465
Retardo/restrição de crescimento intrauterino, 99
  fatores genéticos e, 100
  tabagismo e, 99, 476
Retículo do esmalte, 447f, 449
Retina, 418f, 419-421
  artéria central da, 422, 424f
  camada de pigmento da, 419-421
  camadas na, fusão da, 421, 424f
  descolamento da, 422
  não visual, 423
  neural, 418f, 419-421, 421f, 424f
Reto
  desenvolvimento do, 233, 235f
  divisão do, 235f

Rim(ns)
alterações posicionais do, 247-249, 248f
anomalias congênitas do, 250q-251q, 251f-254f
desenvolvimento do, 73-74, 243-249, 243f, 246f-247f
controle molecular do, 248f
doença cística do, 251, 254f
duplo, 254f
ectópico, 250, 253f
ferradura, 250, 253f
hilo do, 248-249
mal rodado, 250, 252f
pélvico, 250, 253f
supranumerário, 250, 252f
suprimento sanguíneo do, alterações em, 249
Rima glótica, 172f
Roux, Wilhelm, 7
Rubéola congênita, 473t, 481
Ruptura, definição de, 460q

S

Saco amniótico, 126
Saco aórtico, 288, 292f, 317, 318f, 373f
transformação do, 319f
Saco conjuntival, 427
Saco coriônico, 43f, 44
desenvolvimento do, 42-44
fusão com a decídua, 111
ultrassonografia de, 109q
Saco dentário, 447f, 449
Saco nasal, primordial, 178f, 181
Saco vitelino *See* Vesícula umbilical
Sacos alveolares, 204
Sacos linfáticos
desenvolvimento dos, 331, 332f
ilíaco, 332f
jugular, 332f
retroperitoneal, 332f
Saint Hilaire, Etienne, 6

Saint Hilaire, Isidore, 6
Saliências auriculares, 78, 178f, 432
  acessória, 432, 433f
Samuel-el-Yehudi, 5
Sangue, desenvolvimento de, 63f
Schleiden, Matthias, 6-7
Schwann, Theodor, 6-7
SCOVAS (síndrome congênita da obstrução das vias respiratórias aéreas), 196q
Sebo, 440
Segmento hepático, da veia cava inferior, 287
Segmentos broncopulmonares, 201
Segunda divisão meiótica, 12, 14f
Seio(s)
  branquial, 164q, 165f-166f
    externo, 165f-166f
    interno, 165f
  cervical *See* Seios cervicais
  coronário, 294, 299f, 309f-310f
    veia cava superior esquerda persistente e, 288q
  dérmico, 388q
  frontal, 181
  linfático, 331
  marginal, 371
  maxilar, 181
  paranasal, 181-182, 182f
  pericárdico, transverso, 290f, 291
  pré-auricular, 433
  tireoglosso, 169q, 170f
  urogenital, 255, 256f
    derivados adultos e remanescentes vestigiais do, 245t
Seio coronário, 287f, 294, 299f, 309f-310f
  veia cava superior esquerda persistente e, 288q
Seio dérmico, 388q
Seio pericárdico, transverso, 290f, 291
Seio urogenital, 255, 256f
  derivados adultos e remanescentes vestigiais do, 245t
  parte vesical do, 255, 256f
Seios branquiais, 164q

externo, 164q, 165f-166f
interno, 164q, 165f-166f
Seios cervicais, 158-159, 164q, 165f-166f
externo, 164q, 165f-166f
interno, 164q, 165f-166f
Seios e cistos auriculares congênitos, 180q
Seios frontais, 181
Seios linfáticos, 331
Seios marginais, 371
Seios maxilares, 181
Seios paranasais, 181-182, 182f, 450
pós-natal, 182q
Seios pré-auriculares, 433
Seios venosos, 285, 286f-287f, 289, 289f-290f, 292f-293f, 373f
alterações em, 294-300, 299f
circulação através, 292f-293f
cornos dos, 287f, 292f, 299f
Septo aorticopulmonar, 298, 302f, 316f
Septo atrioventricular, 296f-297f
Septo interventricular
parte membranosa de, 298
parte muscular, 298, 301f
primordial, 293f, 295f
Septo lingual, 172
Septo mediano ventral, 384
Septo pelúcido, 403
Septo transverso, 70, 147, 147f, 217, 218f, 291f
Septo traqueoesofágico, 195-196, 197f, 198q, 210
Septo urorretal, 233, 235f, 236q-237q
Septos placentários, 109-111
Septum primum, 294, 295f-299f
Septum secundum, 294, 296f-297f
Sequência, 460q
Sequência de Pierre Robin, 167
Sequência de Potter, 460q
Shickel Painter, Teophilus, 7
Sífilis, congênita, 452, 482
Simpolidactilia, 471t

Sinciciotrofoblasto, 34, 39
Sindactilia, 376q
Sindactilia cutânea, 376q
Sindactilia óssea, 376q
Síndrome, 460q
Síndrome adrenogenital, 260q
Síndrome alcoólica fetal (SAF), 476, 477f
Síndrome congênita da obstrução das vias respiratórias aéreas (SCOVAS), 196q
Síndrome da banda amniótica (SBA), 129q, 129f
Síndrome da ectrodactilia-displasia ectodérmica e fenda, 441
Síndrome da feminização testicular, 272q, 272f
Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), efeitos fetais da, 481
Síndrome da insensibilidade androgênica, 272q, 272f
Síndrome da transfusão de gêmeo para gêmeo (feto-fetal), 103
Síndrome de Alagille, 496
Síndrome de Angelman, 468q, 469t, 470-471
Síndrome de Beckwith-Wiedemann, 469t
Síndrome de cefalopolissindactilia de Greig, 471
Síndrome de DiGeorge, 167q, 469t
Síndrome de Down, 18q, 102, 459, 463-464, 463f, 464t
Síndrome de Edwards, 464f, 466
Síndrome de Hanhart, 174q
Síndrome de hidantoína fetal, 475, 478f
Síndrome de Klinefelter, 465, 465f
Síndrome de Klippel-Feil (*Brevicollis*), 347q
Síndrome de Miller-Dieker, 469t
Síndrome de Pallister-Hall, 471
Síndrome de Patau, 464f
Síndrome de Poland, 359q, 360f, 444
Síndrome de Potter, 250
Síndrome de Prader-Willi, 468q, 469t, 470-471
Síndrome de Prune-belly, 361q
Síndrome de Rett, 498
Síndrome de Shprintzen, 469t
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz, 471
Síndrome de Smith-Magenis, 469t
Síndrome de transfusão entre gêmeos, 134f, 135q
Síndrome de Treacher Collins, 167

Síndrome de Turner, 461f-462f, 462, 466
Síndrome de Waardenburg, 471t, 496-497
Síndrome de Williams, 469t
Síndrome do desconforto respiratório (SDR), 205q
Síndrome do miado de gato, 466, 467f
Síndrome do primeiro arco, 167f, 432-433
Síndrome do primeiro arco faríngeo, 167q
Síndrome do X frágil, 469, 470f
Síndrome dos genes contíguos, 468q, 469t
Síndrome hipoplásica do coração esquerdo, 315q, 317f
Síndrome pós-maturidade, 99q
Síndrome velocardiofacial, 469t
Síndromes cromossômicas, anormalidades auriculares e, 432
Sinoftalmia, 422
Síntese endócrina, na placenta, 117
Sinus venarum, 294, 299f
Sinusoides, materno, 41
Sinusoides hepáticos, 217, 285
Sistema alimentar, 209-240
Sistema cardiovascular, 74-75
  desenvolvimento do, 283-335
    inicial, 62-63
  fetal, 325
  primordial, 62-63, 64f
  questões de orientação clínica do, 334
  ultrassonografia Doppler do, 64f
Sistema cava, 333
Sistema cromafim, 412
Sistema de condução do coração, 301, 303f
Sistema de Estagiamento Embrionário Carnegie, 85
Sistema esquelético, 337-354, 472
  malformações, generalizadas, 351q
  questões de orientação clínica, 353
Sistema genital, desenvolvimento do, 260-266
  estágio indiferente de, 260
Sistema genital, do sexo masculino, 25f
Sistema linfático
  anomalias do, 333q

desenvolvimento do, 331-332, 332f
Sistema muscular, 355-362
desenvolvimento, 359f
questões de orientação clínica, 361-362
Sistema nervoso, 379-416
autônomo, 414
células em, histogênese do, 385f
desenvolvimento do, 379-381, 381f-382f
parassimpático, 414
periférico, 412-414
questões de orientação clínica, 415-416
simpático, 414
Sistema nervoso autônomo (SNA), 414
Sistema nervoso central (SNC), 379
Sistema nervoso parassimpático, 414
Sistema nervoso periférico (SNP), 412
Sistema nervoso simpático, 414
Sistema porta hepático, 285
Sistema respiratório, 195-208
questões de orientação clínica do, 207
Sistema urinário, desenvolvimento do, 243-259
Sistema urogenital, 241-282
derivados adultos e remanescentes vestigiais do, 245t
questões de orientação clínica do, 280-281
Sistemas haversianos, 339-340
Sobre a Formação do Feto (Galeno), 5
Sobreviventes da bomba atômica, defeitos congênitos, 483
Sofrimento fetal, 103
Somitos
cervicais, 148, 243f
desenvolvimento dos, 60f-61f, 61-62
formação e diferenciação inicial dos, 338f
mesoderma, 337
Sonic hedgehog, 73, 471
Spallanzani, Lazzaro, 6
Spemann, Hans, 7
Steptoe, Patrick, 7
Substância negra, 396

Substância própria, 426
Substâncias químicas
  ambiental, como teratógeno, 480-481
  doses de, 475
  inibidoras tumorais, como teratógeno, 479
Sulco bulboventricular, 292f
Sulco epitalâmico, 396
Sulco hipotalâmico, 396
Sulco labiogengival, 178-179
Sulco laringotraqueal, 172f, 195
Sulco limitante, 384
Sulco nasolacrimal, 174-177
Sulco neural, formação do, 59, 61f
Sulco primitivo, 52
Sulco terminal, 299f
Sulco terminal, da língua, 172, 172f
Sulco uretral, 267
Sulcos faríngeos, 164
Sulcos ópticos, 417-419, 418f, 434-435
Superfamília de imunoglobulina, 489-490
Superfecundação, 135q
Surdez
  congênita, 432q, 435
  estreptomicina e, 478
Surfactante, 96, 202
Estirão de crescimento pré-puberal, 2
Sutton, Walter, 7

T

Tabagismo, efeitos fetais de, 99, 476
Tálamo, 396-397
Talidomida, 7
  como teratógeno, 372-374, 374f, 458, 473t, 475, 480, 480f
Talmude, 5
Tampão, 41
Taxa de mutação, 469
Teca externa, 21
Teca folicular, 21

Teca interna, 21
Tecido adiposo, 96
Tecido glandular tireoidiano lingual, 169q
Tecido notocordal, remanescentes do, 58q
Tecido osteoide, 339
Tecido tímico acessório, 168q, 168f
Tecido tireoidiano acessório, 171f
Tegumento do mesencéfalo, 396
Tela coroide, 396
Telencéfalo, 394f, 400-402
Telófase, 14f
Tendão central do diafragma, 70, 147, 147f
  primórdio do, 144f, 145, 147
Tensão intraocular, 426
Tensor do véu palatino, 160t
Teoria de Aristóteles, 5
Teratogênese, princípios da, 472
Teratogenicidade
  prova da, 476q
  teste, 476
Teratógeno(s), 69, 459, 472, 473t, 475-484
  baixo peso ao nascer e, 98q
  e períodos críticos do desenvolvimento humano, 472-475, 474f, 475t
  fármacos como, 476-480
  fatores maternos como, 483-484
  fatores mecânicos como, 484
  substâncias químicas ambientais como, 480-481
Teratologia, 458, 474f
  definição de, 4
  termos na, 460q
Teratoma sacrococcígeo, 55q, 55f
Terceiro trimestre, 114
Testes de gravidez, 40
Testes ectópicos, 279q, 279f
Testículos
  apêndice vesicular dos, 267q
  descida dos, 277f, 278
  desenvolvimento dos, 245t, 261-262, 263f-264f

ectópicos, 279q, 279f
não descida, 273, 279q
retos, 261-262, 263f
Testículos que não descem, 273, 279q
Testosterona, 262
Teto, 396
Tetraciclinas, 472, 473t
coloração com, 453
como teratógeno, 478
Tetralogia de Fallot, 315q, 316f-317f
Tetraploide, 466q
Tetrassomia, 465q
Tijo, Joe Hin, 7
Timo
histogênese do, 163
tecido acessório do, 168q, 168f
Tonsila(s)
desenvolvimento da, 332
faríngea, 332
lingual, 332
palatina, 332
tubária, 332
Torcicolo, congênito, 361q, 361f
Toxoplasma gondii
como teratógeno, 473t, 482
transferência placentária do, 115f
Toxoplasmose, 482, 482f-483f
Trabalho de parto, 119-121, 120f-121f
Trabéculas aracnoides, 385
Trabéculas carnosas, 298-300, 303f
Tranquilizantes, como teratógenos, 480
Transferência intrafalopiana (intratubária) de gametas, 30q
Transformação epitelial-mesenquimal, 293-294
Transformação epiteliomesenquimal, 355
Transfusão fetal intrauterina, 103
Transição epitelial para mesenquimal (TEM), 489
Translocação cromossômica, 466, 467f
Translocação recíproca, 466, 467f

Transporte, através da placenta, 114
Transporte ativo, placentário, 114-115
Transposição das grandes artérias, 313q, 314f
Transtornos do desenvolvimento sexual, 270q-271q
Traqueia, desenvolvimento da, 198, 199f
Tratado em sânscrito, na embriologia indiana antiga, 4
Trato urinário, duplicações do, 250, 254f
Treze a dezesseis semanas, do período fetal, 95
Trígono, da bexiga, 255, 256f
Trigonocefalia, 349q
Trimestre(s)
  da gravidez, 93
  definição de, 2
Trimetadiona, como teratógeno, 473t, 478
Trinta a trinta e quatro semanas, do período fetal, 97
Trinta e cinco a trinta e oito semanas, do período fetal, 97-98, 97f-98f
Trinucleotídeos, expansão do, 469
Triploide, 26q, 466q, 466f
Trissomia, 18q
  de autossomos, 462-464, 464t
  de cromossomos sexuais, 465, 465f, 465t
Trissomia, 13, 464f
Trissomia, 18, 464f, 466
Trissomia, 21, 7, 102, 463-464, 463f, 464t
Trofoblasto
  crescimento do, anormal, 66q, 66f
  extraviloso, 117
Trofoblasto extraviloso (TEV), 117
Tronco arterial celíaco, 143f
Tronco arterioso, 287f, 289f-290f, 291, 293f
  circulação através, 292f-293f, 293
  divisão desigual do, 313q, 315f-316f
  divisão do, 300
  persistente, 311q, 314f
  transformação do, 319f
Tronco pulmonar, 300, 302f, 305f
Tronco simpático, 414
Tuba auditiva (faringotimpânica), 161, 162f-163f, 430-431

Tuba faringotimpânica (tuba auditiva), 161, 162f-163f, 430-431
Tubas uterinas, 18
  anomalias da, 274q, 275f-276f
  desenvolvimento da, 245t
Tubérculo do seio, 263-264, 266
  derivados adultos e remanescentes vestigiais do, 245t
Tubérculo genital, 267
Tubo laringotraqueal, 195-196
Tubo neural, 59, 70, 74, 380f
  formação do, 58-59, 61f
  não fechamento do, 381q
Tubos cardíacos endocárdicos, 62, 289f-290f
Tubos do coração, 289f-290f
  primordial, 62
Túbulo coletor arqueado, 245, 246f-247f
Túbulo urinífero, 247f
Túbulos coletores, 245, 245t, 246f-247f
Túbulos mesonéfricos, 243
  derivados adultos e remanescentes vestigiais dos, 245t
Túbulos seminíferos, 16, 245t, 262, 263f-264f
Tumor, placenta como, 118
Tumores de células germinativas, 279q
Túnica albugínea, 261-262
Túnica vascular do cristalino, 424f, 426

U

Último período menstrual normal (UPMN), 87q, 93
Ultrassom
  de embriões, 88q
  do saco coriônico, 109q
  fetal, 100, 100f
  para estimativa da idade fetal/gestacional, 87q
Ultrassonografia cardíaca fetal, 300q, 304f
Ultrassonografia Doppler, do cordão umbilical, 124
Ultrassonografia transvaginal, 44, 44f, 86f, 88q
Unha(s), 446, 446f
  ausência de, 446
Úraco, 58, 255, 256f

artérias umbilicais, em relação ao, 257f
bexiga urinária, em relação ao, 257f
cistos do, 255q, 257f
Ureia, transferência placentária da, 115f
Ureter(es)
anomalias congênitas do, 250q-251q, 251f-254f
bífido, 250, 252f
desenvolvimento do, 243-249
ectópico, 250-251, 254f
Ureterostomia, fetal, 104f
Uretra
clitoriana, 271
desenvolvimento da, 245t, 258-259, 259f
esponjosa, 267-268, 270f
Uropatia obstrutiva, 129q
Uso de cocaína, e defeitos congênitos, 473t, 480
Útero, 18
anomalias do, 274q, 275f-276f
ausência de, 274q
bicórneo, 274q, 275f-276f
com corno rudimentar, 274q, 275f
crescimento na gravidez, 118-119, 119f
desenvolvimento do, 245t, 268f
duplo, 274q, 275f-276f
ligamento redondo do, 278
partes do, 19f
septado, 275f
unicórneo, 274q, 275f
Utrículo prostático, 245t, 267q
Úvula, 182
fendida, 183q-184q, 187f

V

Vagina
ausência de, 274q
adenocarcinoma da, exposição ao dietilestilbestrol e, 477
anomalias da, 274q, 275f-276f
desenvolvimento da, 245t, 266

partes da, 19f
Valvas(s)
atrioventricular, desenvolvimento da, 300, 303f
cardíaca, desenvolvimento da, 300, 303f
da veia cava inferior, 299f
do forame oval, 294, 296f-297f
mitral, desenvolvimento da, 300
semilunar, 300
sinoatrial, 292f-293f
tricúspide, 300
Válvula sinoatrial, 292f-293f
Válvulas atrioventriculares, 300, 303f
Válvulas cardíacas, desenvolvimento do, 300, 303f, 306f
Válvulas semilunares, 300, 306f
van Arnheim, Johan Ham, 6
van Leeuwenhoek, Anton, 6
Varfarina, como teratógeno, 473t, 478
Varicela, efeitos fetais da, 481
Vasculogênese, 62, 439-440, 494
Vasectomia, 26q
Vasos coriônicos, 110f, 121-124, 122f-123f, 125f
Vasos sanguíneos
anastomose do, 132q
desenvolvimento do, 63f, 284-289, 284f-285f
Vasos sanguíneos coroidianos, 427
Veia(s)
associada ao coração, desenvolvimento da, 285-288, 286f-287f
ázigos, 286f, 287
lobo da, 205q
braquiocefálica, esquerda, 285-287, 286f-287f, 294
cardinal, 373f
anterior, 285-287, 286f-287f, 294, 299f
comum, 144f, 285-287, 286f-287f, 292f
desenvolvimento da, 285-287, 286f-287f
posterior, 244f, 284f, 286f-287f, 287
endometrial, 109
espermática, 286f
gonadal, 287

hemiázigos, 286f
hepática, 286f, 325, 327f-328f
hipogástrica, 286f
ilíaca
comum, 286f
externa, 286f
interna, 286f
jugular, 286f
oblíqua, 286f-287f
ovariana, 286f
porta, desenvolvimento da, 287f
pulmonar, primordial, 294-298, 300f
renal
desenvolvimento da, 286f
supranumerária, 249f
sacral, mediana, 286f
subcardinal, 286f, 287
subclávia, 286f
supracardinal, 286f, 287
suprarrenal, 286f
umbilical, 217, 285, 286f-287f, 292f, 325, 373f
desenvolvimento da, 286f-287f
transformação da, 286f
vitelina, 285, 286f, 292f, 373f
desenvolvimento da, 286f-287f
Veia ázigos, 286f, 287
lobo da, 205q
Veia braquicefálica, esquerda, 285-287, 286f-287f, 294
Veia cava, anomalias da, 288q
Veia cava inferior, 296f-297f, 299f, 309f-310f, 330f, 332f
desenvolvimento de, 286f-287f, 287
dupla, 288q
segmento hepático da, 286f, 287
ausência da, 288q
segmento pós-renal da, 286f, 287
segmento pré-renal da, 286f, 287
segmento renal da, 286f, 287
válvulas da, 299f

Veia cava superior, 299f, 301f
  desenvolvimento da, 285-287, 286f
  dupla, 288q
  duplicada, 288f
  esquerda, 288q
  persistente, 288q
Veia espermática, 286f
Veia hemiázigos, 286f
Veia hipogástrica, 286f
Veia jugular, 286f
Veia oblíqua, 286f-287f
Veia ovariana, 286f
Veia porta, desenvolvimento da, 287f
Veia pulmonar, 299f-300f
  conexões anômalas da, 298q
  primordial, 294-298, 300f
Veia sacral, mediana, 286f
Veia subclávia, 286f
Veias cardinais, 289f, 292f, 373f
  anterior, 285-287, 286f-287f, 292f
  comum, 144f, 285-287, 286f-287f, 292f
  desenvolvimento da, 285-287, 286f-287f
  posterior, 244f, 284f, 286f-287f, 287, 292f
Veias endometriais, 109
Veias gonadais, 287
Veias hepáticas, 286f, 325, 327f-328f
Veias ilíacas
  comum, 286f
  externa, 286f
  interna, 286f
Veias renais
  desenvolvimento da, 286f
  supranumerária, 249f
Veias subcardinais, 286f, 287
Veias supracardinais, 286f, 287
Veias suprarrenais, desenvolvimento das, 286f
Veias umbilicais, 217, 286f-287f, 292f, 325, 373f
  derivados das, 329f

desenvolvimento das, 285, 287f
e ligamento redondo do fígado, 329
transformação das, 286f
Veias vitelinas, 285, 286f, 292f, 373f
desenvolvimento das, 286f-287f
Ventrículo comum, 311q
Ventrículo único, 311q
Ventrículos, cardíaco
desenvolvimento dos, 289f, 295f-297f
primordial, divisão dos, 298-300, 301f
Vérnix caseosa, 95-96, 438, 439f, 445
Vértebra, variação no número de, 344q
Vesícula biliar, 217
Vesícula ótica, 428, 429f
Vesícula umbilical, 44, 70, 129-130
destino da, 130
formação da, 41-42, 43f
primária, 41
secundária, 41-42
significância da, 130
Vesícula(s)
encéfalo
primário, 392
secundário, 392
metanéfrico, 245
óptico, 396, 417-419, 418f, 434
ótico, 428, 429f
telencefálico, 396
Vesículas cerebrais, 400
Vesículas encefálicas
primária, 392
secundária, 392
Vesículas metanéfricas, 245
Vesículas ópticas, 396, 417-419, 418f, 434
Vesículas telencefálicas, 396
Vestíbulo aórtico, 300, 302f
Vestígios branquiais, 164q, 167f
Vestígios cervicais (branquiais), 164q, 167f

Via de sinalização Hippo, 30, 494, 495f
Via Wnt/β-catenina, 492-493, 493f
Viabilidade
  de gêmeos conjugados, 135q
  de fetos, 93q
Via Notch-Delta, 488, 494-496
Vias de sinalização do desenvolvimento, 471-472, 487-501
Vias de sinalização Notch, 291
  e desenvolvimento ósseo, 343-344
Vilosidades aracnoides, 396
Vilosidades coriônicas
  desenvolvimento da, 63-64
  primária, 44, 43f, 63
  ramo, 111-112, 113f
  secundária, 63, 65f
  terciária, 63, 65f
Vilosidades de ancoragem, 113f, 118
Vilosidades coriônicas ramificadas, 64
Vinte e seis a vinte e nove semanas, do período fetal, 97, 97f
Vinte e uma a vinte e cinco semanas, do período fetal, 96, 97f
Vírus, transferência placentária do, 115f
Vírus da herpes simples, como teratógeno, 473t, 481
Vírus da imunodeficiência humana (HIV), efeitos fetais do, 481
Vírus da rubéola, 7
  cataratas congênitas, e, 425f, 427
  defeitos congênitos a partir, 117
  surdez congênita e, 432
  transferência placentária do, 115f
Vírus da varicela, como teratógeno, 473t, 481
Vírus de Coxsackie, transferência placentária do, 117
Viscerocrânio
  cartilaginoso, 346
  membranoso, 346
Viscerocrânio cartilaginoso, 346
Viscerocrânio membranoso, 346
Vitaminas, transferência placentária das, 115f
Vólvulo, do intestino médio, 228q
von Baer, Karl Ernst, 6

von Beneden, Eduard, 7
von Winiwarter, Felix, 7

W

Watson, James, 7
Wilmut, Ian, 8
Wolff, Caspar Friedrich, 6

X

46, XX DDS, 271
46, XY DDS, 271

Z

Zigosidade, em gêmeos, 135q
Zigoto, 1, 11, 28
  clivagem do, 30, 32f-33f
Zona de atividade polarizadora, 363
Zona equatorial, de lente, 424f-425f, 426
Zona fasciculada, 259, 259f
Zona glomerulosa, 259, 259f
Zona intermediária, 382-383
Zona pelúcida, 16, 21f, 22, 33
Zona reticular, 259, 259f
Zona ventricular, 382